

for the treatment of BTC in Japan. An RCT has shown the efficacy of gemcitabine over surgery alone in patients with pancreatic cancer in the adjuvant setting (CONKO-001 trial).⁴³ Another RCT (ACTS-GC trial) has reported the efficacy of S-1 in patients with gastric cancer in the postoperative adjuvant setting.⁴⁴ Thus, both of these agents are also expected to be effective in the postoperative adjuvant setting for BTC, and RCTs of postoperative adjuvant therapy using these agents should be pursued vigorously. In Japan, an RCT using gemcitabine in patients with BTC who underwent surgery in 2007 has already begun.

Study design for trials of adjuvant therapy for biliary tract cancer (BTC)

A large RCT is necessary to confirm the efficacy of adjuvant therapy. However, the number of patients with BTC who undergo surgery is not large, and it is important to conduct a well-designed and efficient trial; that is, one with appropriate endpoints, assumptions, stratification, and inclusion criteria.

In RCTs of adjuvant therapy as compared to surgery alone or comparing different agents, the primary endpoint should be OS, because the cross-over would affect the survival. On the other hand, in trials comparing standard chemotherapy on or off a new agent, disease-free survival may be acceptable as the primary endpoint; the reason is that the cross-over would have little effect on survival, if the new agent had minimum activity against the disease. At the present time, because there is no standard adjuvant therapy for BTC, the primary endpoint in an RCT should be the OS.

In recent RCTs of adjuvant therapy, the patient numbers have been larger, e.g., 354 patients in the CONKO-001 study and 1059 patients in the ACTS-GC study.^{43,44} BTC is heterogeneous, and includes bile duct cancer, gallbladder cancer, and ampullary cancer; furthermore, some clinical trials have also included intrahepatic cholangiocarcinoma as BTC. The tumor responses to chemotherapy and the prognoses differ among these diseases, and clinical trials may be needed for each disease. However, because the number of patients with each of these cancers is small, RCTs with large numbers of subjects may be difficult to conduct. Well-considered stratification is important in therapeutic trials for BTC. Because a previous RCT of adjuvant therapy for BTC suggested the efficacy of such therapy only in patients with gallbladder cancer,⁴¹ and because the survival in patients with unresectable gallbladder cancer who received chemotherapy was poor as compared with that in patients with other cancer types,⁴⁵ stratification by the presence of gallbladder cancer versus nongallbladder cancers may be appropriate. Fur-

thermore, significant prognostic factors in patients who undergo surgery should also be considered for stratification. Various retrospective analyses have identified curability (R0 and R1), presence/absence of lymph node metastasis, presence/absence of perineural invasion, and International Union Against Cancer stage as significant prognostic factors in patients with BTC.^{8,46-49} The results of multivariate analyses have revealed that, among these factors, the curability and presence/absence of lymph node metastasis are important factors that must be taken into account for patient stratification. Finally, in order to successfully complete an RCT in as short a time as possible, perhaps the most important issue is obviously to establish a well-organized and active clinical trials study group for BTC.

References

- Sobin LH, Wittekind Ch, editors. UICC TNM Classification of malignant tumours. Liver. Sixth edition. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 81-92.
- Japanese Society of Biliary Surgery. Classification of biliary tract carcinoma. First English edition. Tokyo: Kanehara; 2001. p. 2-5.
- Liver Cancer Study Group of Japan. General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Second English edition. Tokyo: Kanehara; 2003. p. 32-4.
- National Cancer Center. Cancer statistics in Japan 2007. <http://www.fpcr.or.jp/publication/statistics.html>. (accessed 20 December, 2007)
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
- Nagakawa T, Kayahara M, Ikeda S, Futakawa S, Kakita A, Kawarada H, et al. Biliary tract cancer treatment: results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:569-75.
- Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Uesaka K, Oda K, et al. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:155-62.
- Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R. What constitutes long-term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? *Cancer* 1997;79:26-34.
- Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, Orlandi L, Yáñez M, Gamargo C, et al. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12:1403-6.
- Lin MH, Chen JS, Chen HH, Su WC. A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. *Chemotherapy* 2003;49:154-8.
- Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, Ohkawa S, Saito S, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57:647-53.
- Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, Kornek GV, Weindlauer GS, Bareck E, et al. Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 1999;56:177-80.
- Penz M, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebigler W, Lenauer A, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001;12:183-6.
- Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, Gennatas K, Polyzos A, Mouratidou D, et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* 2004;22:193-8.

15. Eng C, Ramanathan RK, Wong MK, Remick SC, Dai L, Wade-Oliver KT, et al. A phase II trial of fixed dose rate gemcitabine in patients with advanced biliary tree carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27:565-9.
16. Park JS, Oh SY, Kim SH, Kwon HC, Kim JS, Jin-Kim H, et al. Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase II study. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:68-73.
17. von Delius S, Lersch C, Schulte-Frohlinde E, Mayr M, Schmid RM, Eckel F. Phase II trial of weekly 24-hour infusion of gemcitabine in patients with advanced gallbladder and biliary tract carcinoma. *BMC Cancer* 2005;12:61.
18. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Siu LL, Pond GR, Moore MJ. Gemcitabine concurrent with continuous infusion 5-fluorouracil in advanced biliary cancers: a review of the Princess Margaret Hospital experience. *Ann Oncol* 2004;15:770-4.
19. Hsu C, Shen YC, Yang CH, Yeh KH, Lu YS, Hsu CH, et al. Weekly gemcitabine plus 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil/leucovorin for locally advanced or metastatic carcinoma of the biliary tract. *Br J Cancer* 2004;90:1715-9.
20. Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR, Burgart L, Cera PJ, Flynn PJ, et al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 2005;103:111-8.
21. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2332-8.
22. Cho JY, Paik YH, Chang YS, Lee SJ, Lee DK, Song SY, et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 2005;104:2753-8.
23. Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK, Fuloria J, Shukla VK, Gupta S, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1516-20.
24. Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, Moonprakan S. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005;16:279-81.
25. Kim ST, Park JO, Lee J, Lee KT, Lee JK, Choi SH, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer* 2006;106:1339-46.
26. Park BK, Kim YJ, Park JY, Bang S, Park SW, Chung JB, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:999-1003.
27. André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15:1339-43.
28. Clark JW, Meyerhardt JA, Sahani DV, Namasivayam S, Abrams TA, Stuart K, et al. Phase II study of gemcitabine, oxaliplatin in combination with bevacizumab (GEMOX-B) in patients with unresectable or metastatic biliary tract and gallbladder cancers. *J Clin Oncol* 2007;25:2288 (abstract 4625).
29. Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, Rudolph S, Fahlke J, Ridwelski K. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 2002;20:351-6.
30. McWilliams RR, Foster NR, Quevedo FJ, Marschke RF, Kugler JW, Friedman EL, et al. NCCTG phase I/II trial (N9943) of gemcitabine and pemetrexed in patients with biliary tract or gallbladder carcinoma: phase II results. *J Clin Oncol* 2007;25:2175 (abstract 4578).
31. Valle JW, Wasan H, Johnson P, Bridgewater J, Maraveyas A, Jones E, et al. Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CC) and other biliary tract tumors: a multicenter, randomized, phase II (the UK ABC-01) study. *Am Soc Clin Oncol* 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium, abstract #98, San Francisco, 26-28 Jan 2006.
32. Mani S, Sciortino D, Samuels B, Arrietta R, Schilsky RL, Vokes EE, et al. Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients with advanced biliary carcinoma. *Invest New Drugs* 1999;17:97-101.
33. Chen JS, Yang TS, Lin YC, Jan YY. A phase II trial of tegafur-uracil plus leucovorin (LV) in the treatment of advanced biliary tract carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:353-6.
34. Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Furuse J, Ishii H. A phase II trial of uracil-tegafur (UFT) in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:439-43.
35. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, Nooka AK, Lozano RD, Curley SA, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004;101:578-86.
36. Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C. Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2004;91:1769-74.
37. Furuse J, Okusaka T, Boku N, Ohkawa S, Yamao Y, Masumoto T, et al. S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 Jan 23. [Epub ahead of print].
38. Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, Yamao K, Nagase M, Ishii H, et al. Early phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin in patients with unresectable advanced biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:552-6.
39. Nehls O, Oettle H, Hartmann J, Hofheinz R, Hass H, Hochhaus A, et al. A prospective multicenter phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (Capox) in advanced biliary tract system adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2006;24:211s (abstract 4136).
40. Kim Y, Im SA, Kim H, Oh S, Lee K, Choi I, et al. A phase II trial of S-1 and cisplatin in patients with metastatic or relapsed biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2008;19:99-103.
41. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-95.
42. Furuse J, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, et al. Guidelines for chemotherapy of biliary tract cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:55-62.
43. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-77.
44. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-20.
45. Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, Yamao K, Funakoshi A, Ohkawa S, et al. A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:843-51.
46. Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, Kitagawa H, Tajima H, Miwa K. Role of nodal involvement and periductal soft tissue margin for middle and distal bile duct cancer. *Ann Surg* 1999;229:76-83.
47. Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:418-22.
48. Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, Kitagawa H, Miyazaki I. Surgical strategy for carcinoma of the papilla of Vater based on the lymphatic flow and mode of recurrence. *Surgery* 1997;121:611-7.
49. Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, Sano T, Ojima H, Yamamoto J, et al. Prognostic factors of surgical resection in middle and distal bile duct cancer: an analysis of 55 patients concerning the significance of ductal and radial margins. *Surgery* 2005;137:396-402.

<総説>

胆道癌化学療法の現状と今後の展望

古瀬 純司

要旨：癌化学療法の重要性が強調される中、胆道癌は化学療法が効かない癌としてその開発は進んでこなかった。しかし、これまで切除不能胆道癌患者において化学療法による生存期間の延長やQOLの改善を示した報告もあり、全身状態が良好かつ黄疸・胆管炎がコントロールされている場合には十分有効性が期待される。胆道癌化学療法の後ろ向き研究では、gemcitabineやcisplatinの有効性が示唆されている。わが国では第II相試験の結果、2006年6月gemcitabineが、2007年8月S-1がそれぞれ胆道癌に対し保険適応の承認を受けた。さらに、gemcitabineを中心とした併用療法や分子標的薬など新しい治療開発も進んでいる。切除後補助療法も含め、これらの薬剤をいかに有効に使うかが次の課題である。今後胆道癌に対する標準化学療法の確立に向け、胆道癌の多いわが国で質の高い臨床試験の実施が望まれている。

索引用語： 胆道癌 全身化学療法 切除不能 術後補助療法 臨床試験

はじめに

胆道癌は胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌の総称であり、臨床試験によっては肝内胆管癌も含まれる。それぞれの疾患により病態、治療方針さらに予後も異なる。他の癌種に比べ、このような多様性が化学療法の評価を困難にし、さらに胆道癌に最も特徴的な閉塞性黄疸や胆管炎などの複雑な病態から化学療法の開発は非常に遅れていた。がんの統計によると、2005年のわが国の胆道癌による死亡数は約16,600名であり、悪性腫瘍の上位を占める¹⁾。また年間死亡数と罹患数がほぼ同数であり、胆道癌が極めて予後不良な癌種であることを示している。早期診断が難しく進行癌で発見されることが多い、根治切除後も高率に再発がみられる、切除不能例に対する有効な治療法が確立していない、などがその原因として挙げられ、多くの課題が残されている。このような状況下で胆道癌においても積極的に化学療法の臨床試験が行われ、着実な成果が得られてきている。

1. 胆道癌における化学療法の意義

胆道癌における化学療法の臨床的意義、すなわち延命効果の有無については、これまで化学療法と無治療(支持療法)との小規模な無作為化比較試験が2つ報告されている(表1)²⁾³⁾。1996年、Glimeliusらは、切除不

能膵癌および胆道癌患者を対象にfluorouracil(5-FU)+leucovorinあるいは5-FU+leucovorin+etoposideの化学療法群と支持療法群による比較試験の結果を報告している²⁾。全対象では支持療法群に比べ化学療法群で有意に全生存期間(overall survival: OS)の延長が認められ、胆道癌患者に限ると症例数が少ないため、有意差は認められなかったものの同様の傾向がみられている。さらにQuality of life (QOL)の改善についても検討され、化学療法群で有意な改善が認められた($p < 0.01$)。

わが国においては、同時期にTakadaらが5-FU+doxorubicin+mitomycin C (FAM)化学療法とバイパス術などの姑息手術との比較試験を実施している。切除不能の膵癌、胆嚢癌、胆管癌患者が対象であり、残念ながらいずれの群でも化学療法群において有意な予後の改善は認められなかった³⁾。しかし、胆嚢癌ではOS中央値が化学療法群5.2カ月、姑息手術群2.4カ月とGlimeliusらの成績とほぼ同様の傾向を認めている。

これらの試験は十分な症例数による比較試験ではないが、化学療法によるQOLの改善や生存期間の延長などが認められている。化学療法の有効性の証明には多数例による無治療との比較試験が理想であるが、実際にはその実施は極めて困難であり、後ろ向き研究による化学療法の有効性の検証が行われている。著者らの検討では、胆嚢癌患者において化学療法と支持療法の変量解析により、performance status (PS)が0または1の全身状態が良好な例では化学療法群で有意な予

表1 胆道癌における化学療法と支持療法の無作為化比較試験 (文献 2, 3 より引用)

	n	Median OS (month)	P-value	Author (year)
Entire group	90			Glimelius (1996) ²⁾
Chemotherapy*	47	6	< 0.01	
BSC	43	2.5		
Pancreatic cancer	53			
Chemotherapy	29	6	0.05	
BSC	24	2.5		
Biliary tract cancer	37			
Chemotherapy	18	6.5	0.1	
BSC	19	2.5		
Entire group	83			Takada (1998) ³⁾
Chemotherapy**	42	4.96	0.283	
Control	41	4.7		
Pancreatic cancer	52			
Chemotherapy	28	4.83	0.398	
Control	24	4.93		
GB cancer	18			
Chemotherapy	10	5.16	0.302	
Control	8	2.4		
Biliary tract cancer	13			
Chemotherapy	4	4.01	0.619	
Control	9	7.56		

OS : overall survival, BSC : best supportive care

* : fluorouracil (5-FU) + leucovorin or 5-FU + leucovorin + etoposide

** : 5-FU + doxorubicin + mitomycin C

後の改善が得られたのに対し、全身状態不良例 (PS2) では化学療法による生存期間の改善は得られなかった⁴⁾。また切除不能胆道癌における化学療法の治療成績を検討するため、多施設共同研究を実施し、2000年4月から2003年3月までの3年間に非切除治療を実施された413例を解析した⁵⁾。これらの内、症例数の少ない乳頭部癌、化学療法と支持療法以外の治療、前治療ありなどを除いた304例 (化学療法179例、支持療法125例) において、Coxの比例ハザードモデルと傾向スコア法を用いて全身化学療法の生存に対する効果と有効性の期待できる薬剤を検証した。OS中央値は、化学療法7.38カ月に対し支持療法3.12カ月と化学療法群で有意に予後の改善が認められた ($p < 0.0001$)。用いられた化学療法のレジメンは、大きく5FU-based, S-1, gemcitabine (GEM), 5-FU + doxorubicin + mitomycin (FAM), cisplatin (CDDP)-based, その他の6グループに分類された。後ろ向き研究のバイアスを可能な限り少なくする

ため、疾患、PSなど16項目の交絡因子をCox回帰で調整し、緩和治療1に対する化学療法のハザード比とその95%信頼区間 (CI) を推定したところ、化学療法のハザード比は0.55 (95%CI : 0.42-0.72) と有意な予後の改善効果が認められた ($p < 0.001$)。また、レジメン別ではGEM 0.50 (95%CI : 0.35-0.72) とCDDP-based 0.51 (95%CI : 0.34-0.76) の2グループで有意差が認められた ($p = 0.0002, 0.001$)。これらの結果はあくまで後ろ向き研究であり、多くの限界があるが、化学療法の生存に対する意義は十分あるものと考えられる。

Eckelらは同様に胆道癌に有効な薬剤を検索する目的で1985年から2006年までに公表された104の第II相試験 (112治療群, 2810例) を集めてpooled analysisを行った⁶⁾。それによると化学療法全体の治療成績は、奏効率22.6%、病勢コントロール率 (CR+PR+SD率) 57.3%、増悪までの期間 (TTP) 中央値4.1カ月、OS中央値8.2カ月であり、TTPが生存期間と最もよく

表 2 切除不能胆道癌に対する全身化学療法の無作為化比較試験

	n	Response rate	Median PFS	Median OS GB/BD	p-value	Author (year)
oral 5-FU	30	10%		4.9/6.1mo	NS	Falkson (1984) ⁷⁾
oral 5-FU/Stz	26	7.7%		3.3/2.8mo		
oral 5-FU/MeCCNU	31	9.7%		2.3/1.9mo		
modified FAM	35* (18)	4%		6.5** (6.5) mo	NS	Takada (1994) ⁸⁾
5-FU	36* (18)	0%		2.5** (2.5) mo		
MMC/gemcitabine	25	20%	4.2mo	6.7mo	—	Kornek (2004) ⁹⁾
MMC/capecitabine	26	31%	5.4mo	9.3mo		
5-FU	29	—		5mo	—	Ducreux (2005) ¹⁰⁾
5-FU/FA/cisplatin	29	—		8mo		
ECF	27	19%	—	9mo	0.72	Rao (2005) ¹¹⁾
FELV	27	15%	—	12mo		
gemcitabine	40	15%	4.0mo	—	—	Valle (2006) ¹²⁾
gemcitabine/cisplatin	40	24%	8.0mo	—		

*: 腺癌を含めた全対象症例, () 内は胆道癌の症例数

** : 腺癌を含めた全対象症例での生存期間, () 内は胆道癌例の生存期間

PFS : progression free survival, OS : overall survival, GB : gall bladder, BD : bile duct

Stz : streptozotocin, MeCCNU : Methyl-CCNU, MMC : mitomycin C, FA : folinic acid

FAM : fluorouracil + adriamycin + MMC

FELV : fluorouracil + etoposide + leucovorin

ECF : epirubicin + cisplatin + fluorouracil

相関していたとしている ($r=0.73$, $P=0.000$). 薬剤としては GEM と CDDP が有望な薬剤として挙げられ、著者らの後ろ向き解析の結果と一致している。

2. 切除不能例に対する化学療法

胆道癌では、胆嚢、肝内外胆管、乳頭部の疾患部位、減黄状況、PS、進行度など治療成績に関連する因子が多く、単アームによる臨床試験の評価は難しい。したがって、化学療法の評価には無作為化比較試験が必須であるが、これまで十分な症例数による第 III 相試験は行われていない。表 2 にこれまで報告された無作為化比較試験を示す。Valle らにより報告された GEM 単独と CDDP+GEM 併用の無作為化第 II 相試験では、CDDP+GEM 群で無増悪生存期間 (PFS) 中央値が奏効率が良好であり、引き続き大規模第 III 相試験が行われている¹²⁾。

これまで単アームによる第 II 相試験は数多く行われている。最近の第 II 相試験をみると、GEM が単剤あるいは併用療法として多く試みられている (表 3, 4)。GEM の用法用量は様々であるが、1000mg/m²/30 分点滴静注、

3 週連続投与後 1 週休薬、4 週間 1 コースとして繰り返す標準的投与方法が多く行われている^{13)~15)}。毒性はいずれの報告でも軽度であり、高い忍容性が確認されている。一方、有効性については奏効率 0%~36%、OS 中央値 4.6~14 カ月とかなり幅がみられる^{13)~21)}。いずれの臨床試験も 40 例以下の少数例による第 II 相試験のため、各論文からのデータをまとめて解析したところ、全体の治療成績は奏効率約 20%、PFS 中央値約 4.0 カ月、OS 中央値約 8.8 カ月であり、GEM の治療成績の指標となるかと思われる。その他の新しい抗がん剤による第 II 相試験もいくつか報告されている^{22)~30)}。その中で、わが国で実施された S-1 のふたつの第 II 相試験では奏効率 20~30%、TTP/PFS 中央値 3.7 カ月、OS 中央値 8.3~9.4 カ月と GEM 単独と同等あるいはそれ以上の有効性が示唆されている²⁴⁾²⁵⁾。

多剤併用療法は GEM が基本薬剤として多く試みられ、cisplatin あるいは oxaliplatin のプラチナ製剤、capecitabine など新規フッ化ピリミジン剤が中心となっている。これらの中で、GEM+CDDP あるいは oxaliplatin、GEM+capecitabine で PFS/TTP 中央値 4.1~7.0 カ月、

表3 最近報告された単剤による臨床第II相試験

Schedule	n	Response rate	Median PFS/TTP	Median OS	Author (year)
Gemcitabine					
*1000mg/m ² , D1, 8, 15, q4ws	25	36.0%	—	6.9mo	Gallardo (2001) ¹³⁾
*1000mg/m ² , D1, 8, 15, q4ws	24	12.5%	2.5mo	7.2mo	Lin (2003) ¹⁴⁾
*1000mg/m ² , D1, 8, 15, q4ws	40	17.5%	2.6mo	7.6mo	Okusaka (2006) ¹⁵⁾
1200mg/m ² , D1, 8, 15, q5ws	19	16.0%	2.5mo	6.5mo	Raderer (1999) ¹⁶⁾
*2200mg/m ² , bi-weekly	32	21.9%	5.6mo	11.5mo	Penz (2001) ¹⁷⁾
*800mg/m ² , weekly	30	30.0%	7.0mo	14.0mo	Tsavaris (2004) ¹⁸⁾
FDR Gem (1500mg/m ²), D1, 8, 15, q4ws	15	0%	2.1mo	4.6mo	Eng (2004) ¹⁹⁾
1000mg/m ² , 60-min infusion, D1, 8, q3ws	23	26.1%	8.1mo	13.1mo	Park (2005) ²⁰⁾
1000mg/m ² , 24-hour infusion, D1, 8, 15, q4ws	19	5.5%	3.6mo	7.5mo	von Delius (2005) ²¹⁾
Fluoropyrimidine					
Capecitabine	26	19%	—	CC8.1, GB9.9mo	Patt (2004) ²²⁾
UFT	19	5%	1.0mo	8.8mo	Ikeda (2005) ²³⁾
S-1	19	21%	3.7mo	8.3mo	Ueno (2004) ²⁴⁾
S-1	40	32.5%	3.7mo	9.4mo	Furuse (2008) ²⁵⁾
Others					
Docetaxel	24	20%	6.0mo	8.0mo	Papakostas (2001) ²⁶⁾
CPT-11	36	8%	2.7mo	6.1mo	Alberts (2002) ²⁷⁾
Erlotinib	42	8%	2.6mo	7.5mo	Philip (2006) ²⁸⁾
Lapatinib	17	0	1.8mo	5.2mo	Ramanathan (2006) ²⁹⁾
Sorafenib	31	0	3.0mo	9.0mo	El-Khoueiry (2007) ³⁰⁾

*30-min infusion, FDR : fixed dose rate infusion (10mg/min infusion)

PFS : progression-free survival, TTP : time to progression, OS : overall

CC : cholangiocarcinoma, GB : gallbladder cancer

OS 中央値 4.6-15.4 カ月と良好な成績が報告されている³⁴⁾⁻⁴⁰⁾。

わが国では GEM と S-1 の第 II 相試験に基づき、2006 年 6 月に GEM が、2007 年 8 月に S-1 が保険適応に承認された。さらに、英国の比較試験を参考にした GEM 単剤と GEM+CDDP 併用療法の無作為化比較試験が行われたところである。今後、GEM+S-1 併用療法を含めた質の高い臨床試験を行い、胆道癌の標準治療を確立していく必要がある。

3. 分子標的薬治療

癌の分子生物学、分子遺伝学の急速な進歩により、癌細胞に特徴的な遺伝子発現や癌の増殖や進展につながるシグナル伝達などが明らかとなってきた。特に細胞増殖のシグナル伝達の異常が発癌や癌の増殖と関連

しており、細胞内シグナル伝達経路の様々な部位を分子標的とした治療薬の開発が行われている。上皮増殖因子 (Epidermal growth factor : EGF) およびその受容体 (receptor : EGFR) は代表的なシグナル伝達経路であり、多くの癌で高発現が認められ、その阻害剤の有効性が認められている。胆道癌における growth factor 受容体の発現に関する報告も少なくない。1988 年、Nonomura らは肝内胆管癌での EGFR, EGF および ras p21 の発現率について検討し、37 例中 EGFR 12 例 (32.4%), EGF 22 例 (59.5%), ras p21 33 例 (89.2%) で陽性といずれも正常対照に比べ有意差を認めたと報告している⁴⁶⁾。また 1989 年、Voravud らは胆管癌 63 例中 c-myc 59 例 (95%), c-ras 47 例 (75%), erbB-2 46 例 (73%) にこれらの蛋白発現を認めたと報告している⁴⁷⁾。一方、Nakazawa らは胆道癌 221 例 (肝内胆管

表 4 最近報告された併用療法による臨床第 II 相試験

	Regimen	n	Response rate	Median PFS/TTP	Median OS	Author (year)
Gemcitabine + fluoropyrimidine	Gem/5FU	27	33%	3.7mo	5.3mo	Knox (2004) ³¹⁾
	Gem/5FU/LV	30	20%	3.7mo	4.7mo	Hsu (2004) ³²⁾
	Gem/5FU/LV	42	12%	4.6mo	9.7mo	Alberts (2005) ³³⁾
	Gem/capecitabine	45	31%	7.0mo	14.0mo	Knox (2005) ³⁴⁾
	Gem/capecitabine	45	32%	6.0mo	14.0mo	Cho (2005) ³⁵⁾
Gemcitabine + platinum	Gem/cisplatin	30	37%	4.1mo	4.6mo	Doval (2004) ³⁶⁾
	Gem/cisplatin	40	28%	4.7mo	8.4mo	Thongprasert (2005) ³⁷⁾
	Gem/cisplatin	29	35%	3.0mo	11.0mo	Kim ST (2006) ³⁸⁾
	Gem/cisplatin	27	33%	5.6mo	10.0mo	Park BK (2006) ³⁹⁾
	Gem/oxaliplatin	33	33%	5.7mo	15.4mo	Andre (2004) ⁴⁰⁾
	Gem/oxaliplatin/ bevacizumab	26	29%	7.6mo	—	Clark (2007) ⁴¹⁾
Gemcitabine + another agent	Gem/docetaxel	43	9%	5.2mo	11.0mo	Kuhn (2002) ⁴²⁾
	Gem/pemetrexed	58	11%	3.8mo	6.6mo	McWilliams (2007) ⁴³⁾
Others	Capecitabine/ oxaliplatin	65	20%	GB 2.2/ CC 6.5mo	GB 5.2/ CC 12.8mo	Nehls (2006) ⁴⁴⁾
	S-1/cisplatin	51	30%	4.8mo	8.7mo	Kim YJ (2007) ⁴⁵⁾

PFS: progression-free survival, TTP: time to progression, OS: overall

Gem: gemcitabine, 5FU: fluorouracil, LV: leucovorin

GB: gall bladder; CC: cholangiocarcinoma

癌 28 例, 肝外胆管癌 78 例, 胆嚢癌 89 例, 乳頭部癌 26 例) において EGFR tyrosine kinase (TK) receptor, ErbB-2, c-Met の overexpression を検討し, ErbB-2 は胆嚢癌 15.7%, 乳頭部癌 11.5%, 肝外胆管癌 5.1%, 肝内胆管癌 0%, c-Met は肝内胆管癌 21.4%, 胆嚢癌 5.6%, 肝外胆管癌 0%, 乳頭部癌 0% と疾患による有意な差がみられたと報告している⁴⁶⁾。

これまでの基礎研究では胆道癌における EGFR, ErbB-2, c-Met などの発現は報告により大きな差がみられ, 疾患によっても異なっている。またこれらの分子標的を阻害する薬剤を用いた臨床試験もいくつか報告されているが, その有効性は確立していない。検索しえた範囲では, これまで EGFR TK 阻害剤 erlotinib, ErbB-1 (EGFR) と ErbB-2 TK の阻害剤 lapatinib, RAF キナーゼ, VEGFR-1, 2, 3, PDGFR- β などを標的とするマルチキナーゼ阻害剤 sorafenib が単剤として臨床試験により試みられている (表 3)^{29)~30)}。また gemcitabine と oxaliplatin 併用療法の効果増強を狙って血管新生阻

害剤 bevacizumab の併用療法の報告もある (表 4)⁴¹⁾。これらはまだ十分に評価はされていないが, 今後多数例での臨床試験やさらに新しい分子標的薬, gemcitabine あるいは S-1 等の抗癌剤との併用などの今後の開発が期待される。

4. 切除後補助化学療法

胆道癌は根治切除後も再発率が高く, 術後補助療法が必要と考えられている。しかし, これまで大規模な術後補助療法の臨床試験は行われておらず, 十分なエビデンスは確立していない。2002 年, Takada らは膵・胆道癌において, 切除後 mitomycin C (MMC) と 5-FU 併用療法 (MF 群) と切除単独群による無作為化比較試験を報告している⁴⁹⁾。膵癌, 胆管癌, 乳頭部癌では 5 年生存率に差はみられなかったが, 胆嚢癌では MF 群で有意に予後の改善が得られ, 特に非治癒切除例で有効性が示された。しかし, MF 療法は一般に行われておらず, 一般臨床で勧められる標準補助化学療法はな

いのが現状である。これまでの補助化学療法の開発をみると、一般的に切除不能進行例で有効性が確認されたレジメンを補助療法にも応用する手法がとられている。胆道癌では gemcitabine が広く用いられており、また S-1 では単独でも高い奏効率が得られている。今後、これらの抗癌剤を用いた臨床試験を早急に実施し、術後胆道癌の補助療法における標準治療を確立する必要がある。

文 献

- 1) がんの統計 2007 年版. 財団法人がん研究振興財団. <http://www.fpcr.or.jp/publication/statistics.html>. (2007 年 12 月現在)
- 2) Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593—600
- 3) Takada T, Nimura Y, Kato H, et al. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma: multicenter randomized trial. *Hepato-gastroenterology* 1998; 45: 2020—2026
- 4) Ishii H, Furuse J, Yonemoto N, et al. Chemotherapy in the treatment of advanced gallbladder cancer. *Oncology* 2004; 66: 138—142
- 5) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, et al. A multicenter retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007 Oct 17; [Epub ahead of print]
- 6) Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96: 896—902
- 7) Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984; 54: 965—969
- 8) Takada T, Kato H, Matsushiro T, et al. Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* 1994; 51: 396—400
- 9) Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 478—483
- 10) Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL, et al. A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial. *Eur J Cancer* 2005; 41: 398—403
- 11) Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1650—1654
- 12) Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CC) and other biliary tract tumors: A multicenter, randomized, phase II (the UK ABC-01) study. *Am Soc Clin Oncol 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium, abstr #98*
- 13) Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, et al. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 2001; 12: 1403—1406
- 14) Lin MH, Chen JS, Chen HH, et al. A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. *Chemotherapy* 2003; 49: 154—158
- 15) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 647—653
- 16) Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, et al. Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 1999; 56: 177—180
- 17) Penz M, Kornek GV, Raderer M, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 183—186
- 18) Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* 2004; 22: 193—198
- 19) Eng C, Ramanathan RK, Wong MK, et al. A Phase II trial of fixed dose rate gemcitabine in patients with advanced biliary tree carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 565—569
- 20) Park JS, Oh SY, Kim SH, et al. Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase II study. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:

- 68—73
- 21) von Delius S, Lersch C, Schulte-Frohlinde E, et al. Phase II trial of weekly 24-hour infusion of gemcitabine in patients with advanced gallbladder and biliary tract carcinoma. *BMC Cancer* 2005; 12: 61
 - 22) Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 578—586
 - 23) Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, et al. A phase II trial of Uracil-tegafur (UFT) in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 439—443
 - 24) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1769—1774
 - 25) Furuse J, Okusaka T, Boku N, et al. S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 Jan 23; [Epub ahead of print]
 - 26) Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, et al. First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1833—1838
 - 27) Alberts SR, Fishkin PA, Burgart LJ, et al. CPT-11 for bile-duct and gallbladder carcinoma: a phase II North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study. *Int J Gastrointest Cancer* 2002; 32: 107—114
 - 28) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3069—3074
 - 29) Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al. Phase II study of lapatinib, a dual inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 1 and 2 (Her2/Neu) in patients (pts) with advanced biliary tree cancer (BTC) or hepatocellular cancer (HCC). A California Consortium (CCC-P) Trial. *J Clin Oncol, Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 181s (abstr 4010)
 - 30) El-Khoueiry AB, Rankin C, Lenz HJ, et al. SWOG 0514: A phase II study of sorafenib (BAY 43-9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas. *J Clin Oncol, Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 232s (abstr 4639)
 - 31) Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Gemcitabine concurrent with continuous infusional 5-fluorouracil in advanced biliary cancers: a review of the Princess Margaret Hospital experience. *Ann Oncol* 2004; 15: 770—774
 - 32) Hsu C, Shen YC, Yang CH, et al. Weekly gemcitabine plus 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil/leucovorin for locally advanced or metastatic carcinoma of the biliary tract. *Br J Cancer* 2004; 90: 1715—1719
 - 33) Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR, et al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 2005; 103: 111—118
 - 34) Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2332—2338
 - 35) Cho JY, Paik YH, Chang YS, et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 2753—2758
 - 36) Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1516—1520
 - 37) Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 279—281
 - 38) Kim ST, Park JO, Lee J, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer* 2006; 106: 1339—1346
 - 39) Park BK, Kim YJ, Park JY, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 999—1003
 - 40) Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004; 15: 1339—1343
 - 41) Clark JW, Meyerhardt JA, Sahani DV, et al. Phase II study of gemcitabine, oxaliplatin in combination with bevacizumab (GEMOX-B) in patients with unresectable or metastatic biliary tract and gallbladder cancers. *J Clin Oncol, Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 228s (abstr 4625)
 - 42) Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, et al. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. In-

- vest New Drugs 2002; 20: 351—356
- 43) McWilliams RR, Foster NR, Quevedo FJ, et al. NCCTG phase I/II trial (N9943) of gemcitabine and pemetrexed in patients with biliary tract or gallbladder carcinoma: Phase II results. *J Clin Oncol, Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 217s (abstr 4578)
- 44) Nehls O, Oettle H, Hartmann J, et al. A prospective multicenter phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (Capox) in advanced biliary tract system adenocarcinomas. *J Clin Oncol, Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 211s (abstr 4136)
- 45) Kim Y, Im SA, Kim H, et al. A phase II trial of S-1 and cisplatin in patients with metastatic or relapsed biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2007 Sep 9; [Epub ahead of print]
- 46) Nonomura A, Ohta G, Nakanuma Y, et al. Simultaneous detection of epidermal growth factor receptor (EGF-R), epidermal growth factor (EGF) and ras p21 in cholangiocarcinoma by an immunocytochemical method. *Liver* 1988; 8: 157—166
- 47) Voravud N, Foster CS, Gilbertson JA, et al. Oncogene expression in cholangiocarcinoma and in normal hepatic development. *Hum Pathol* 1989; 20: 1163—1168
- 48) Nakazawa K, Dobashi Y, Suzuki S, et al. Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers. *J Pathol* 2005; 206: 356—365
- 49) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685—1695

Current status of systemic chemotherapy for biliary tract cancer

Junji Furuse

Even though chemotherapy has been shown in studies to improve the quality of life and prolong the survival as compared to supportive care in patients with biliary tract cancer, no standard chemotherapy has been established yet for this cancer. Based on retrospective analyses and pooled analyses of phase II trials, gemcitabine and cisplatin are expected to be effective for unresectable biliary tract cancer. Phase II studies of gemcitabine and S-1 were conducted in Japan, and they showed promising activity against advanced biliary tract cancer. Both drugs are currently available in Japan. On the other hand, combination chemotherapy, e.g., gemcitabine + cisplatin, has been under investigation in many countries including Japan. Moreover, overexpression of several biomarkers, such as of the epidermal growth factor receptor, has been observed in human biliary tract cancer, and molecule-targeted agents have also been investigated in clinical trials. Further randomized clinical trials are needed to establish a standard chemotherapy for the treatment of advanced disease and for the adjuvant setting in patients with biliary tract cancer.

JJBA 2008; 22: 86—93

Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital East (Chiba)

Key Words: biliary tract cancer, systemic chemotherapy, unresectable disease, adjuvant therapy, clinical trial

化学療法による治療成績

古瀬 純 司*

索引用語：肝内胆管癌，全身化学療法，肝動注化学療法，術後補助療法

1 はじめに

肝内胆管癌に対する治療は、切除が唯一の根治治療であり、化学療法は一般に切除不能進行例や術後再発例に行われる。今回検索した範囲では、これまで肝内胆管癌のみを対象とした化学療法の臨床試験はない。肝内胆管癌はUICCによるTNM分類や肝癌取扱い規約上、原発性肝癌として扱われているが^{1,2)}、その大部分を占める肝細胞癌とは治療戦略も化学療法の感受性も異なる。したがって、肝外胆管癌や胆嚢癌など胆道癌に準じて化学療法が行われているのが現状である。一方で肝内胆管癌は、肝外胆管癌と異なり、肝内病変の進行による肝不全が予後決定因子となる場合も少なくないことから、肝内病変のコントロールを目的に放射線療法や肝動脈注入化学療法も治療選択のひとつとして考えられる。本稿では肝内胆管癌に対する化学療法について最近の動向を含め治療成績を概説する。

2 肝内胆管癌の治療成績

これまで肝内胆管癌はもちろん胆道癌の多数例によるprospectiveな検討はない。以下、うしろ向き研究と臨床試験のpooled analysisからみた肝内胆管癌の治療成績をまとめる。

切除不能胆道癌における化学療法の治療成績を検討するため、厚生労働省がん助成金研究にて³⁾、非切除治療のうしろ向き研究が実施された。2000年4月から2003年3月までの3年間に非切除治療を実施された413例中、化学療法は207例(50.2%)に行われていた。用いられた化学療法のレジメンは、大きくFluorouracil-based, S-1, gemcitabine (GEM), 5-FU + doxorubicin+mitomycin (FAM), cisplatin (CDDP)-based, その他の6グループに分けられた。胆道癌全体の治療成績は奏効率9.2%, 全生存期間(OS)中央値7.7カ月、1年生存率28.4%であり、肝内胆管癌54例ではOS中央値8.7カ月、1年生存率34.3%であった(表1)⁴⁾。

Eckelらは同様に胆道癌に有効な薬剤を検

Junji FURUSE: Chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma

*杏林大学医学部腫瘍内科学 [〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2]

表1 胆道癌化学療法の疾患別治療成績：うしろ向き研究と臨床試験の pooled analysis of clinical trials から

	多施設共同後ろ向き研究 ⁴⁾				Pooled analysis of clinical trials ⁵⁾		
	n	Response	Median OS	1-year %	n	Response	Median OS
Total	207	9.2%	7.7 mo	28.4%	2,810	22.6%	8.2 mo
ICC	54	5.6%	8.7 mo	34.3%	471	20.2%	9.3 mo
ECC	37	5.4%	10.1 mo	39.6%			
GB	102	10.8%	6.5 mo	16.9%	500	34.4%	7.2 mo
AM	14	21.4%	9.3 mo	45.7%	-	-	-
						P=0.000	p=0.048

ICC : intrahepatic cholangiocarcinoma, ECC : extrahepatic cholangiocarcinoma,
GB: gallbladder carcinoma, AM Ampullary Vater cancer, OS : overall survival

索する目的で、1985年から2006年までに公表された104の第II相試験(112治療群, 2,810例)を集めたpooled analysisの結果を報告している⁵⁾。それによると化学療法全体の治療成績は、奏効率22.6%、病勢コントロール率(CR + PR + SD率) 57.3%、増悪までの期間(TTP)中央値4.1カ月、OS中央値8.2カ月であり、TTPがOSと最もよく相関していたとしている($r=0.73, P=0.000$)。薬剤としてはGEMとCDDPが有望な薬剤として挙げられている。この報告では、胆嚢癌と肝内・肝外を含む胆管癌に分けた疾患別の検討も行われ、奏効率は胆嚢癌34.4%、胆管癌20.2% ($P<0.0001$)、OS中央値は胆嚢癌7.2カ月、胆管癌9.3カ月 ($P=0.048$)と胆管癌は胆嚢癌に比べ奏効率は低いものの、予後はよいという結果が報告されている(表1)。

これらのretrospectiveあるいはpooled analysisでは化学療法施行例の生存期間において、胆管癌は胆嚢癌よりよさそうであり、肝内胆管癌は肝外胆管癌より予後不良のようである。しかし、この結果が化学療法の適応となる対象の違いか、あるいは化学療法そのものの感受性、すなわち有効性や毒性による

違いかについては明らかではない。

3

胆道癌および肝内胆管癌に対する化学療法の臨床試験

2000年以降に報告された主な化学療法の治療成績を示す(表2)。フッ化ピリミジン系、プラチナ系薬剤、GEMを中心とした化学療法が多く行われている⁶⁻²⁷⁾。上述の第II相試験におけるpooled analysisの結果を踏まえて、奏効率20%以上、TTP4.1カ月、OS 8.2カ月以上のレジメンをみると(表2網掛け)、単剤ではGEM、併用療法ではS-1 + CDDPあるいはGEM-based regimenでcapecitabine (Cape), CDDPあるいはoxaliplatin (OX)を含むものが残る。特にGEM + CapeあるいはOXでは、奏効率30%以上、OS 14カ月以上の成績が報告されている。胆道癌化学療法は、GEM、プラチナ系薬剤、S-1やCapeの新規フッ化ピリミジン系薬剤を中心とした併用療法の開発が有望と考えられる。

表3に部位別に記載がある臨床試験の結果をまとめた。肝内胆管癌のみでの治療成績が示されているのは、わずかにEPI/CDDP/Cape併用とGEM/docetaxel併用のレジメン

表2 最近の胆道癌に対する全身化学療法の治療成績 (2000年以降に発表され、患者数30以上の臨床試験)

Regimen	n				Response	PFS/TTP	OS	Author	year
	Total*	ICC	ECC	GB					
Single agent									
5FU/folinic acid	30	-	-	-	6.7%	4.7 mo	14.8 mo	Malik	2003 ⁶⁵
Gemcitabine (2200 mg/m ²)	32		22	10	21.9%	5.6 mo	11.5 mo	Penz	2001 ⁷²
Gemcitabine (800 mg/m ²)	30		14	14	30.0%	7.0 mo	14.0 mo	Tsavaris	2004 ⁸¹
Gemcitabine (1000 mg/m ²)	40	0	12	22	17.5%	2.6 mo	7.6 mo	Okusaka	2006 ⁵⁹
CPT-11	36		13	23	8.0%	2.7 mo	7.0 mo	Alberts	2002 ¹⁰³
Erlotinib	42	15	9	16	7.1%	2.6 mo	7.5 mo	Philip	2006 ¹¹¹
S-1	40	0	15	20	32.5%	3.7 mo	9.4 mo	Furuse	2008 ¹²²
Combination									
DXR/CDDP/5FU/IFN	38		22	19	21%	6.0 mo	14.0 mo	Patt	2001 ¹³³
CDDP/capecitabine	42	14	9	19	21.4%	3.7 mo	9.1 mo	Kim TW	2003 ¹⁴⁴
S-1/CDDP	51	25	10	16	30.0%	4.8 mo	8.7 mo	Kim YJ	2008 ¹⁵⁵
EPI/CDDP/5FU	37	0	5	32	19%	-	5.9	Morizane	2003 ¹⁶⁶
EPI/CDDP/UFT/LV	40	9	17	11	22.5%	3.7 mo	7.9 mo	Park KH	2005 ¹⁷⁷
EPI/CDDP/capecitabine	43	15	22	6	39.5%	5.2 mo	8.0 mo	Park SH	2006 ¹⁸⁸
UFT/DXR	61	18	11	29	6.6%	1.6 mo	6.3 mo	Furuse	2008 ¹⁹⁹
Gemcitabine/docetaxel	43	2	15	26	9.3%	5.2 mo	11.0 mo	Kuhn	2002 ²⁰⁰
Gemcitabine/5FU/LV	30	16	2	5	20.0%	3.7 mo	4.7 mo	Hsu	2004 ²¹¹
Gemcitabine/5FU/LV	42	19	5	14	11.9%	4.6 mo	9.7 mo	Alberts	2005 ²²²
Gemcitabine/capecitabine	45		22	23	31.1%	7.0 mo	14.0 mo	Knox	2005 ²³³
Gemcitabine/capecitabine	45	14	16	7	31.8%	6.0 mo	14.0 mo	Cho	2005 ²⁴⁴
Gemcitabine/oxaliplatin	33	16	4	11	35.5%	5.7 mo	15.4 mo	Andre	2004 ²⁵⁵
Gemcitabine/CDDP	30	0	0	30	36.6%	4.1 mo	4.6 mo	Doval	2004 ²⁶⁶
Gemcitabine/CDDP	40	35	3	1	27.5%	4.7 mo	8.4 mo	Thongprasert	2005 ²⁷⁷

* : Amuplla of Vater cancer を含む, NM : not mentioned, PFS : progression-free survival, TTP : time to progression, OS : overall survival, ICC : intrahepatic cholangiocarcinoma, ECC : extrahepatic cholangiocarcinoma, GB : gallbladder, 5FU : fluorouracil, DXR : doxorubicin, CDDP : cisplatin, IFN : interferon, EPI : epirubicin, LV : leucovorin.

のみであり、十分な検討はされていない。
(肝内and/or肝外)胆管癌と胆嚢癌との比較
はいくつかみられるが、結果は一定してい
ない。GEM (800 mg/m²)の試験ではPFSもOS

も胆嚢癌で有意に良好であり、GEM/cape併
用療法では胆管癌で有意に良好である。一
方、DXR/CDDP/5FU/IFNやS-1/CDDP、
GEM/docetaxel、GEM/5FU/LVでは両者に

表3 胆道癌の部位別治療成績

Regimen	N			Response			PFS/TTP			OS			Author	year
	ICC	ECC	GB	ICC	ECC	GB	ICC	ECC	GB	ICC	ECC	GB		
Single agent														
Gemcitabine (800mg/m ²)	14	14	14	27.5%	35.7%	35.7%	3.6 mo	6.4 mo (p=0.03)	11.4 mo	17.1 mo (p=0.021)			Tsavaris	2004 ⁽⁸⁾
CPT-11	13	23	23	8.0%	9.0%	9.0%	3.2 mo	2.7 mo	6.1 mo	7.0 mo			Alberts	2002 ⁽¹⁰⁾
S-1	0	15	20	26.7%	45.0%	45.0%	-	-	-	9.3 mo	8.1 mo		Furuse	2008 ⁽¹²⁾
Combination														
DXR/CDDP/5FU/IFN	22	19	19	9.5%	35.3%	35.3%	-	-	18.1 mo	11.5 mo (NS)			Patt	2001 ⁽¹³⁾
CDDP/capecitabine	14	9	19	14.0%	11.0%	32.0%	-	-	-	-			Kim TW	2003 ⁽¹⁴⁾
S-1/CDDP	25	10	16	-	-	-	NS	NS	NS	NS			Kim YJ	2008 ⁽¹⁵⁾
EPI/CDDP/capecitabine	15	22	6	-	-	-	-	-	8.2 mo	8.0 mo			Park SH	2006 ⁽¹⁶⁾
Gemcitabine/docetaxel	2	15	26	-	-	-	-	-	10 mo	12 mo			Kuhn	2002 ⁽²⁰⁾
Gemcitabine/5FU/LV	16	2	5	-	NS	NS	-	-	-	-			Hsu	2004 ⁽²¹⁾
Gemcitabine/5FU/LV	19	5	14	10.5%	15.8%	15.8%	4.6 mo	5.2 mo	9.9 mo	7.2 mo			Alberts	2005 ⁽²²⁾
Gemcitabine/capecitabine	22	23	23	27.3%	34.8%	34.8%	9.0 mo (p=0.026)	4.4 mo	19.0 mo (p=0.011)	6.6 mo			Knox	2005 ⁽²³⁾
Gemcitabine/capecitabine	14	16	7	36.0%	57.0%	57.0%	-	-	-	-			Cho	2005 ⁽²⁴⁾
Gemcitabine/oxaliplatin	16	4	11	21.4%	54.4%	54.4%	-	-	-	-			Andre	2004 ⁽²⁵⁾
Gemcitabine/CDDP	0	0	30	-	-	36.6%	-	-	4.1 mo	4.6 mo			Doval	2004 ⁽²⁶⁾
Gemcitabine/CDDP	35	3	1	27.5%	-	-	4.7 mo	-	8.4 mo	-			Thongprasert	2005 ⁽²⁷⁾

PFS: progression-free survival, TTP: time to progression, OS: overall survival, ICC: intrahepatic cholangiocarcinoma, ECC: extrahepatic cholangiocarcinoma, GB: gallbladder, NS: not significant, 5FU: fluorouracil, DXR: doxorubicin, CDDP: cisplatin, EPI: epirubicin, LV: leucovorin.

表4 肝内胆管癌に対する肝動注化学療法の治療成績

HAI regimen	Combined therapy	n	Metastasis*	Response	PFS	OS	Major toxicity	Author	Year
5FU/DXR or EPI/MMC/CDDP 5FU 5FU/CDDP	No	11	4 (36%)	45.5%	12 mo	25 mo	Cholangitis, weakness, myelo-suppression	Tanaka	2002 ²⁸⁾
EPI/CDDP/5FU	No	30**	29 (97%)	39.9%	7.1 mo	13.2 mo	Neutropenia, stomatitis, nausea, vomiting, diarrhea	Cantore	2005 ²⁹⁾
5FU/DXR/CDDP	No	2	No	1/2 (50%)	-	12 mo, 22 mo	No	Wada	2004 ³⁰⁾
5FU/CDDP	Post surgery	1	No	PD	4 mo	6.4 mo	Liver dysfunction	Hayashi	2005 ³¹⁾
CDDP/LV/5FU	Gemcitabine iv	1	Bone	PR	12 mo	17+ mo	Vomiting, leukopenia, thrombocytopenia	Nishizawa	2006 ³²⁾
CDDP/LV/5FU	No	1	No	PR	-	12+ mo	Anorexia, myelo-suppression	Kudoh	2007 ³³⁾

* : extrahepatic metastasis, ** : including 5 patients with gallbladder cancer, PFS : progression-free survival, OS : overall survival, 5FU : fluorouracil, DXR : doxorubicin, EPI : epirubicin, MMC : mitomycin C, CDDP : cisplatin, LV: leucovorin.

差は認めていない。胆道癌における化学療法の有効性については、疾患により化学療法の

感受性に差があるのか、たんに進行度など背景因子の違いなのか、明らかではない。胆道

表5 2008年米国臨床腫瘍学会(ASCO)で報告された胆道癌化学療法の治療成績

Regimen	Primary site	Study	n	PR	PR + SD	PFS	OS	Author	Abstract #
Bevacizumab/ erlotinib	Biliary tract	phase II	34	20.0%	32.0%	-	-	Holen	4522 ³⁵⁾
GEMOX + cetuximab	ICC/ECC/GB	phase II	22	57.0%	86.0%	9.0 mo	-	Gruenberger	4586 ³⁶⁾
Sorafenib	Cholangiocarcinoma	phase II	46	2.2%	32.6%	3.0 mo	4.0 mo	Dealis	4590 ³⁷⁾

PR: partial response, SD: stable disease, PFS: progression-free survival, OS: overall survival,
ICC: intrahepatic cholangiocarcinoma, ECC: extrahepatic cholangiocarcinoma, GB: gallbladder,
GEMOX: gemcitabine + oxaliplatin.

癌の化学療法は本来疾患別での治療開発が望ましいが、症例数に限りがあり、大規模な臨床試験は実施困難である。したがって、疾患や進行度などの適切な層別化をした無作為化比較試験が必須と考えられる。

4 肝内胆管癌に対する 肝動注化学療法

肝動注化学療法は、直接肝動脈に抗がん剤を注入することにより、全身投与に比べ高い局所濃度が得られ、より良好な抗腫瘍効果が期待できるという理論に基づく治療法である。肝内病変が広範囲に進行した例では肝内病変をコントロールすることにより、予後の改善が得られる可能性がある。これが肝動注化学療法も、ひとつの選択肢として挙げられる理由である。これまで少数例での検討ではあるが、5-FU単独あるいは5-FUにCDDP, doxorubin (DXR), epirubicin (EPI)などを組み合わせたレジメンによる治療成績や症例報告がみられる(表4)³⁸⁻³³⁾。Cantoreらは、30例と比較的多数例でEPI, CDDP, 5-FUの3剤併用による動注化学療法の第II相試験を行っている。それによると奏効率39.9%, PFS中央値7.1カ月, OS中央値13.2カ月と良好な成績が認められている。主な毒性は好中球減少, 粘膜炎, 悪心, 嘔吐, 下痢であり、

Grade 3の毒性は11例37%に認められたが、十分な忍容性があるとしている。その他は1例報告が多く、十分なエビデンスはないのが現状である。現在、日本腫瘍IVR研究グループによるGEM肝動注化学療法の第I/II相試験や、国立がんセンターを中心としたグループによるCDDP動注化学療法の第II相試験など、前向き臨床試験が行われている。今後、動注化学療法の有効性の検証と全身化学療法と、どう使い分けるかなど考慮すべき課題が多いと考えられる。

5 最後に

日本肝癌研究会の調査によると、肝内胆管癌全体の生存率は1年49.2%, 5年19.6%, 非切除例では1年59.5%, 5年17.4%と極めて不良であり³⁴⁾、有効な化学療法の確立は重要な課題である。胆道癌においても多くの臨床試験が行われ、期待できる治療法も報告されつつある。最近では分子標的薬による治療も試みられ、今年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)では胆道癌の化学療法に関する演題はいずれも分子標的薬を用いたものであった(表5)。中でもGEM/OX/cetuximabの併用による第II相試験では奏効率57%, PFS中央値9.0カ月と非常に良好な成績が報告されており、次相試験への展開が期待される³⁶⁾。わ

が国でもGEMやS-1に加え、分子標的薬を絡めた治療開発が望まれる。

文 献

- 1) Sobin LH, Wittekind C: TNM classification of Malignant Tumours (Sixth edition). International Union Against Cancer (UICC), Wiley-Liss, New York, 84-86, 2002
- 2) 日本肝癌研究会: 臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約2008年2月第5版. 東京, 金原出版, 2008
- 3) 古瀬純司: 厚生労働省がん研究助成金研究. 平成17年度がん研究助成金 研究報告. 進行膵・胆道がんに対する標準的全身化学療法の確立に関する研究. <http://www.ncc.go.jp/jp/mhlw-cancer-grant/index.html#16>
- 4) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T et al: A multicenter retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37: 843-851, 2007
- 5) Eckel F, Schmid RM: Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 96: 896-902, 2007
- 6) Malik IA, Aziz Z: Prospective evaluation of efficacy and toxicity of 5-FU and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in patients with advanced cancer of the gallbladder. *Am J Clin Oncol* 26 (2): 124-126, 2003
- 7) Penz M, Kornek GV, Raderer M et al: Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 12 (2): 183-186, 2001
- 8) Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P et al: Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* 22 (2): 193-198, 2004
- 9) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A et al: Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 57 (5): 647-653, 2006
- 10) Alberts SR, Fishkin PA, Burgart LJ et al: North Central Cancer Treatment Group. CPT-11 for bile-duct and gallbladder carcinoma: a phase II North Central Cancer Treatment Group (NC-CTG) study. *Int J Gastrointest Cancer* 32 (2-3): 107-114, 2002
- 11) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C et al: Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 24 (19): 3069-3074, 2006
- 12) Furuse J, Okusaka T, Boku N et al: S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008; [Epub ahead of print]
- 13) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD et al: Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer Res* 7 (11): 3375-3380, 2001
- 14) Kim TW, Chang HM, Kang HJ et al: Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 14 (7): 1115-1120, 2003
- 15) Kim YJ, Im SA, Kim HG et al: A phase II trial of S-1 and cisplatin in patients with metastatic or relapsed biliary tract cancer. *Ann Oncol* 19 (1): 99-103, 2008
- 16) Morizane C, Okada S, Okusaka T et al: Phase II study of cisplatin, epirubicin, and continuous-infusion 5-fluorouracil for advanced biliary tract cancer. *Oncology* 64 (4): 475-476, 2003
- 17) Park KH, Choi IK, Kim SJ et al: The efficacy of epirubicin, cisplatin, uracil/tegafur, and leucovorin in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Cancer* 103 (11): 2338-2343, 2005
- 18) Park SH, Park YH, Lee JN et al: Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 106 (2): 361-365, 2006
- 19) 古瀬純司: 厚生労働省がん研究助成金研究. 平成18年度がん研究助成金 研究報告. 進行膵・胆道がんに対する標準的全身化学療法の確立に関する研究. <http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/mhlw-cancer-grant/2006/keikaku/16-14.pdf>
- 20) Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K et al: Out-patient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 20 (3): 351-356, 2002
- 21) Hsu C, Shen YC, Yang CH et al: Weekly gemcitabine plus 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil/leucovorin for locally advanced or metastatic carcinoma of the biliary tract. *Br J Cancer* 90 (9): 1715-1719, 2004
- 22) Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR et al: Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 103 (1): 111-118, 2005
- 23) Knox JJ, Hedley D, Oza A et al: Combining gem-

- citabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 23 (10) : 2332-2338, 2005
- 24) Cho JY, Paik YH, Chang YS et al : Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 104 (12) : 2753-2758, 2005
- 25) Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O et al : Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 15 (9) : 1339-1343, 2004
- 26) Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK et al : A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer* 90 (8) : 1516-1520, 2004
- 27) Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C et al : Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 16 (2) : 279-281, 2005
- 28) Tanaka N, Yamakado K, Nakatsuka A et al : Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma-initial experience. *Eur J Radiol* 41 (1) : 42-48, 2002
- 29) Cantore M, Mambrini A, Fiorentini G et al : Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors. *Cancer* 103 (7) : 1402-1407, 2005
- 30) 和田浩志, 永野浩昭, 堂野恵三, 他 : 5-FU, Adriamycin, CDDP (FAP) による3剤併用肝動注化学療法が奏効した局所進行胆管細胞癌の2例. *癌と化学療法* 31 (11) : 1711-1713, 2004
- 31) 林 伸泰, 蓮池康徳, 福地成晃, 他 : 集学的治療により効果の得られた高度進行性胆管細胞癌の1例. *癌と化学療法* 32 (11) : 1852-1854, 2005
- 32) 西澤俊宏, 樋口 肇, 高石官均, 他 : 肝動注化学療法が有効であった肝内胆管癌の1例. *癌と化学療法* 33 (11) : 1657-1659, 2006
- 33) 工藤啓介, 土居浩一, 大地哲史, 他 : 食道癌術後に発症した胆管癌に対し肝動注化学療法が著効した1例. *癌と化学療法* 34 (12) : 1993-1995, 2007
- 34) 日本肝癌研究会追跡調査委員会 : 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003). *肝臓* 48 (3) : 117-140, 2007
- 35) Holen KD, Mahoney MR, LoConte NK et al : Efficacy report of a multicenter phase II trial testing a biologic-only combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer (BC) : A Phase II Consortium (P2C) study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 26 : 218s (abstract #4522) , 2008
- 36) Gruenberger B, Schueller J, Kaczirek K et al : Efficacy results of cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma: A single centre phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 26 : 234s (abstract #4586) , 2008
- 37) Dealis C, Bertolini F, Malavasi N et al : A phase II trial of sorafenib (SOR) in patients (pts) with advanced cholangiocarcinoma (CC) . *Proc Am Soc Clin Oncol* 26 : 235s (abstract #4590) , 2008

*

*

*

特集

国際共同臨床試験

国際共同臨床試験の現状と課題

2) 肝・胆道・膵がん*

古瀬純司**

Key Words: global registration study, hepatocellular carcinoma, biliary tract cancer, pancreatic cancer, systemic chemotherapy

はじめに

最近の肝・胆道・膵がんにおける新たな薬剤としては、2006年6月胆道がんに対して塩酸ゲムシタピン(GEM)が、2006年8月膵がんと2007年8月胆道がんに対してS-1が保険適応に承認されている。これらはいずれも40例程度の小規模な第II相試験に基づいたものであり、国内のみの試験であった。一方、2006年4月、抗がん剤の承認申請に必要な臨床試験の骨子をまとめた「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」が改訂され、「非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がん等の患者数が多いがん腫では、延命効果を中心に評価する第III相試験の成績を承認申請時に提出することが必須」とすることが示された。肝、胆道、膵がんはこの中に名前があがっていないものの、新規薬剤の適応承認においては同様の比較試験による延命効果など明確な臨床的有用性の検証が必要となっている。さらに新規抗がん剤、とくに分子標的薬の開発は海外を中心として行われており、国際共同試験に参加しないとわが国での適応承認が大幅に遅れ、有効性と安全性を確認する時代遅れの臨床試験を国内のみで実施せざるを得ないことに

なる。その例が1998年に実施された膵がんに対するGEMの第I相試験であり、2007年のGEM+erlotinib第II相試験である。すなわち、肝・胆道・膵がんにおいても今後は延命効果をprimary endpointとした大規模な第III相の国際臨床試験が必須の時代となってきている。本項では肝・胆道・膵がんにおける化学療法の特徴と国際共同臨床試験の現状と課題について述べる。

肝細胞がん

1. 臨床的特徴

原発性肝がんの90%以上が肝細胞がんであり、世界では5番目に多いがん腫である。年間約626,000名の新規患者が診断され¹⁾、地域別にみると、東アジア37,000名、日本40,000名、ヨーロッパ32,000名、米国19,000名の年間発症数が報告されている²⁾。とくに米国、ヨーロッパではC型肝炎の増加に伴い、肝細胞がんの発症数が増加している。肝細胞がんの病因はB型、C型肝炎ウイルス感染、アルコール性肝硬変、アフラトキシン、非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)など多彩であり、東アジア諸国、アフリカ諸国ではB型肝炎、日本ではC型肝炎が主な病因であるなど地域による差が大きいのも特徴である³⁾。

肝細胞がんの治療では、一般にがん進行度のみならず肝障害度を考慮した治療選択が行われ、肝切除などの局所療法から化学療法までその治

* Global study for hepatobiliary and pancreatic cancer.

** Junji FURUSE, M.D., Ph.D.: 杏林大学医学部内科学腫瘍科(☎181-8611 三鷹市新川6-20-2); Department of Internal Medicine, Medical Oncology School of Medicine, Kyorin University, Mitaka 181-8611, JAPAN

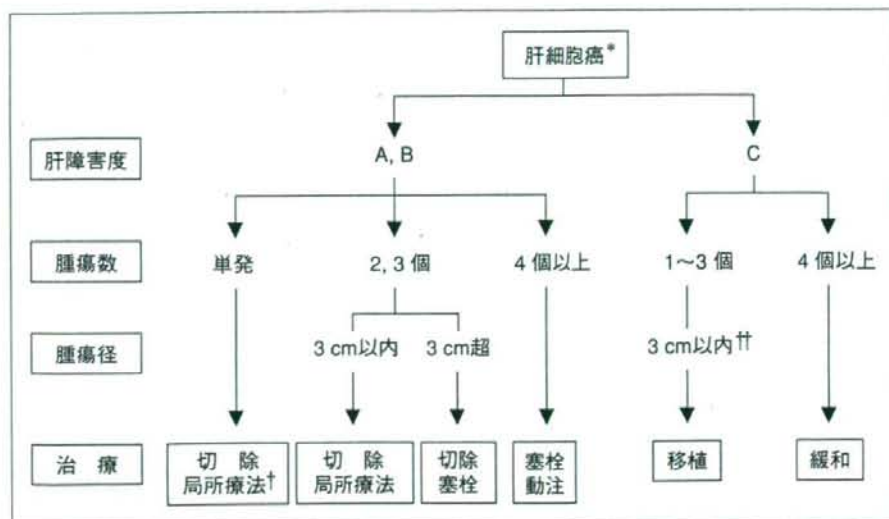


図1 肝細胞がん治療アルゴリズム

* 脈管侵襲，肝外転移がある場合には別途記載，† 肝障害度 B，腫瘍径 2 cm 以内では選択，
 †† 腫瘍が単発では腫瘍径 5 cm 以内
 (文献⁴⁾より引用改変)

療法は多岐にわたる。さらに日本，米国，ヨーロッパ，アジア諸国など地域により治療戦略が異なる点も少なくない。たとえば，肝移植は欧米ではpriorityが非常に高いのに対し，日本では原則的に生体肝移植という制約があり，肝機能の不良な例にのみ行われている。また，肝動脈化学塞栓療法(TACE)もわが国をはじめ東アジア諸国，スペイン，イタリアなど一部のヨーロッパでは切除不能例に対する標準治療として確立しているものの，米国や上記以外のヨーロッパ諸国などではそれほど一般化していない。

このような疫学的特徴や治療選択の多様性，地域性など肝細胞がんにおける国際共同試験には多くの困難・課題がみられている。しかし，肝細胞がんに対する治療選択について，日本では肝がん診療ガイドラインによる肝細胞がん治療アルゴリズムが公表され⁴⁾，国際的にはBarcelona groupによるBarcelona Clinic Liver Cancer(BCLC) staging classification⁵⁾がヨーロッパを中心に用いられるようになってきた(図1, 2)。すなわち一定の基準で治療を行っていく環境が整い，臨床試験の対象や必要性がガイドラインを使って議論できるようになったことは国際共同臨床試験の実施にとって大きな進歩である。

2. 臨床試験の現状

上述のように肝細胞がんでは多様な治療法が行われ，いずれも延命に関するエビデンスや異なるmodalityの優劣に関するエビデンスは十分とはいえない。肝切除と局所壊死療法あるいはエタノール注入療法とラジオ波焼灼療法のランダム化比較試験(RCT)が行われているが^{6)~8)}，臨床試験の質や規模などからエビデンスとして確立しているとはいえない。TACEについては最近のRCTやメタアナリシスから生存期間の延長が確認され⁹⁾，定着してきている。しかし，これらの手技を比較する大規模な臨床試験は技術の差などから国際共同試験としてきわめて難しいものと考えられる。

一方，化学療法に関しては他の多くのがん腫と同様，臨床試験が実施しやすい分野である。肝細胞がんの化学療法では20%以上の奏効率¹⁰⁾が示されたレジメンはいくつか認められているが，RCTにより生存期間の延長が確認された治療法はなかった。最近では分子標的薬を用いた臨床試験が数多く行われるようになってきており，なかでもsorafenibのプラセボコントロールによるRCTは国際試験として実施され，初めて生存期間の延長が示された¹⁰⁾。以下，肝細胞がんにおけるsorafenibの開発について述べる。