

40%前後である<sup>2)</sup>。しかし、外科切除は癌が早期発見された場合に適用できるにすぎず、切除不能胆道癌に対する治療は胆道癌治療成績に重要な意義をもつ。

外科切除の治療成績を規定する因子は原発部位の他、肝、肺、腹膜転移、遠隔リンパ節転移、動脈浸潤などいくつかの因子が指摘されているものの、局所進展因子に関しては明らかなコンセンサスはない<sup>3)</sup>。このため、施設間での切除基準の違いにより切除対象が異なれば、非手術療法の成績に影響を及ぼすことが考えられる。

切除不能胆道癌に対する全身化学療法は生存の延長を示す明確なエビデンスがなく、閉塞性黄疸や胆道感染症の併発など合併症のコントロールの観点から、これまで意義が不明とされてきた。しかしながら、化学療法の切除不能胆道癌症例に対する意義をレトロスペクティブに検討した結果<sup>4)</sup>や、gemcitabine (GEM) と cisplatin (CDDP) 併用療法を GEM 単剤療法と比較した United Kingdom の第Ⅲ相試験として行われた ABC02 試験<sup>5)</sup>および本邦における無作為化第Ⅱ相試験<sup>6)</sup>において GEM 単剤療法が対照群として採用された経緯から、切除不能胆道癌に対する化学療法の一定の生存期間延長効果が認められるとともに、臨床の community standard として GEM が広く用いられている。また、国内においては経口フルオロウラシル系薬剤として S-1 が GEM に匹敵する第Ⅱ相試験の結果<sup>7,8)</sup>を示し、胆道癌診療ガイドラインでは、切除不能進行胆道癌に対する化学療法としては GEM と S-1 が推奨されている<sup>3)</sup>。また今後、GEM、S-1 各単剤療法に加え、ABC02 試験において有用性が示された GEM+CDDP 併用療法や、本邦では GEM+S-1 併用療法に関しても検討が進みつつある。今後の新たなレジメン開発に当たり、実地臨床におけるベースラインとして、胆道癌の治療成績および臨床適用上の課題を明らかにする必要がある。

こうした胆道癌治療の現状を踏まえ、今回、福岡胆道・膵臓癌化学療法研究会において 2006 年の GEM 導入前後における胆道癌の治療実態および予後を調査し、主に非切除症例の臨床研究課題を明らかにする目的でアンケート方式による後ろ向きコホート研究を行ったので、結果を報告するとともに今後の検討課題について考察した。

## 1. 対象と方法

調査対象は、2005 年 1 月～2006 年 12 月に福岡胆道・膵臓癌化学療法研究会参加施設において臨床的に胆道癌として診断あるいは治療中の全症例とし、372 例を解析した(表 1)。調査期間に初発に対する手術を施行し、同期間に再発した症例は初発時および再発時に重複して登

表 1 部位別症例背景

部位	全体 (n)	性別		年齢
		男性	女性	Median (range)
肝内	70	33	37	66 (41~82)
肝門部	72	40	32	73 (48~91)
上部	29	21	8	71 (53~96)
胆嚢	81	38	43	70 (46~89)
中下部	74	45	29	70 (41~88)
乳頭部	39	24	15	69 (50~94)
部位不明	7	5	2	
Total	372	206	166	70 (41~96)

録した。データの収集は、参加医療機関の医師に対するアンケートにより行い、連結可能匿名化された集積データを事務局で解析した。

アンケート集計項目は、年齢、性別、腫瘍占拠部位(肝内胆管癌、肝門部胆管癌、中下部胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌)、手術適応分類(治癒切除、非治癒切除、非切除、術後再発)、術後補助療法有無(治癒切除、非治癒切除例の場合)、非手術療法(化学放射線療法、化学療法、best supportive care: BSC)、二次治療有無(非手術療法の場合)、生存期間、観察経過(死亡、生存、予後不明)とした。サブグループ間の背景の解析には  $\chi^2$  test、生存解析には logrank 検定を用いた。

## II. 結 果

集計した 372 例のうち、手術適応の記載のない 1 例を除いた 371 例中、切除対象例は 151 例、再発例を含めた非切除症例が 220 例であった。各々の年齢中央値は 68 (41~94) 歳、73 (44~96) 歳であった。そのうち部位に関する記載のない 7 例を除いた 364 例のうち、肝内胆管癌、肝門部胆管癌、胆嚢癌の 3 癌種は約 70% 程度が非切除例として治療を受けた症例であった(表 2)。上部・中下部胆管癌は約 50%、乳頭部癌は約 20% が非切除症例であった。

手術適応分類別の生存成績を図 1 に示す。打ち切り症例が多いため、治癒切除が可能であった症例の生存期間は immature だが、非切除症例 204 例中、生存データが得られた 184 例の生存期間中央値 (MST) が 339 日(約 11 か月)と全体的に良好な生存成績であった。切除対象例に占める治癒切除症例の割合は 151 例中 131 例の 86.8% であった。非治癒切除例と再発例は、MST が 850、807 日で約 26 か月とほぼ同様の生存成績であった。

### 1. 非切除例 204 例(再発を除く)の治療内訳

化学療法実施症例は 106 症例であり、97 例は BSC であった(表 3)。化学療法レジメンは、GEM 療法が 52 例

表 2 部位別手術適応

	肝内	肝門部	上部	中下部	胆嚢	乳頭部	N/A*	合計
治療切除	17	13	15	32	18	30	6	131
非治療切除	2	5	1	5	6	1		20
非切除	47	54	13	33	50	6	1	204
再発	3	0	0	4	7	2		16
小計	69	72	29	74	81	39	7	371**

\*: 部位に関する記載なし

\*\* : 1 例 resection カテゴリー記載なし

表 3 初回化学療法レジメン

	初回化学療法 (n)					化学療法計	なし
	GEM	S-1	CDDP+GEM	GEM+S-1	other*		
Total	52	3	2	4	45	106	97
うち 75 歳以上の割合	34.6%	0	0	25%	33.3%	32.1%	54.6%

\*: 他レジメン (肝動注など局所投与を含む)

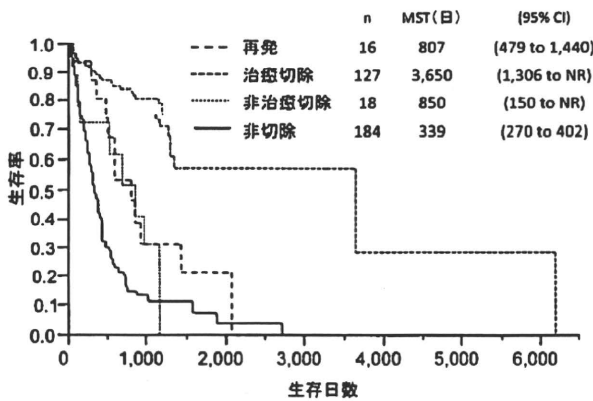


図 1 手術適応分類別全生存期間

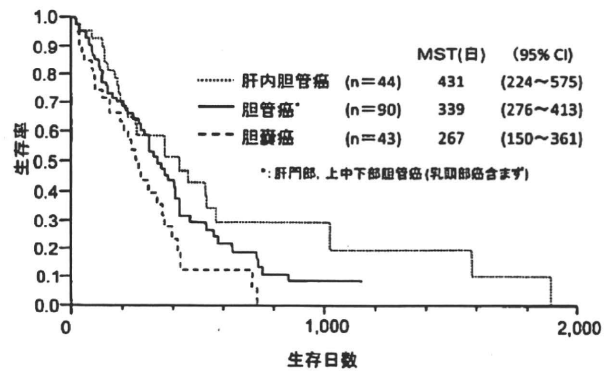


図 2 非切除胆管癌の部位別生存成績

と最も多かった。単剤療法では S-1 療法が 3 例に実施されていた。また、GEM+CDDP 療法、S-1+GEM 療法など併用療法も少数実施されていた。other に分類されるレジメンは多岐にわたっており、動注療法等局所療法その他、CDDP+5-FU 療法などが含まれている。

非切除例の患者背景は年齢中央値 73 歳と、切除例の 68 歳に比較し高齢の傾向であった ( $p < 0.001$ )。また、非切除症例のうちで化学療法が行われていた症例の年齢中央値は 69 歳と、BSC が選択された症例の 75 歳に比較し若年であった ( $p < 0.001$ )。

部位別の化学療法実施割合は、肝内胆管癌 80.9%、肝門部・上部胆管癌 41.8%、中下部胆管癌 33.3%、胆嚢癌 56.0%、乳頭部癌 16.7% であり、部位によって化学療法の実施割合に違いがみられた。部位別の年齢中央値は、肝内胆管癌、胆嚢癌が 66、69 歳で、肝門部、上部・中下部胆管癌、乳頭部癌の 72~75 歳と比較し高齢であり、化学療法実施割合の高い部位に若年が多い傾向がみられた。

放射線療法実施症例は 11 例あり、うち 7 例が肝内胆管癌と大部分を占めた。他は肝門部 2 例、胆嚢癌 1 例、中下部胆管癌に対する腔内照射 1 例であった。いずれも根治的照射かどうかは不明であるが、少数例であり、7 症例と過半数の症例に化学療法が併用されていることから、放射線療法単独症例は生存解析においては BSC として解析した。

## 2. 非切除例の生存成績

部位別生存成績 (図 2) は、肝内胆管癌が MST 431 日と最も良好で、ついで胆管癌 (肝門部, 上中下部) の 339 日であった。最も予後不良であった胆嚢癌では MST は 267 日という成績だった。

非切除例の治療別 MST は、BSC 例 228 日、化学療法例 339 日と化学療法例で上回る傾向であった (図 3)。また、部位別の化学療法例と BSC 例の MST は各々、肝内胆管癌 (462 日, 224 日)、肝外胆管癌 (431 日, 287 日)、胆嚢癌 (361 日, 122 日) であった (図 4)。

また、化学療法の治療別による生存期間の違いは、年齢別 ( $\geq 75$  歳 /  $< 75$  歳) でも同様の傾向であった。化

学療法レジメンの最も多くを占める GEM 療法における 75 歳以上および未満の MST は、371 日および 431 日と若干 75 歳未満が長い傾向であるものの有意差を認めなかった ( $p=0.23$ ) が、ともに 1 年を超える良好な成績であった。

Ⅲ. 考 察

胆道癌は胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌と占拠する部位による疾患特性の多様性に加え、唯一治療の可能性のある治療法である外科切除についても、その手術適応は国、施設により統一された基準はないとされている。また、非切除・再発胆道癌治療においては、近年 GEM、S-1 による化学療法が臨床に供され、一定のエビデンスが蓄積されているものの、GEM 単剤療法を対照群として大規模第Ⅲ相臨床試験の生存結果がようやく 2009 年米国臨床腫瘍学会に発表されたところであり、臨床におけるこうした最新の治療法の評価はまだ端緒についたばかりで

ある。このような現状から福岡、北九州地区において今後の臨床試験に向けた基礎的データを収集する目的で、胆道癌治療成績の現状をアンケート形式による後ろ向きコホート研究として調査した。特に非切除胆道癌に焦点を当て、その結果を報告するとともに、今後の胆道癌治療法検討のベースラインとして、主に胆道癌の部位別・治療法別の症例数、選択された治療法の種別および生存成績の検討を目的として実施した。

非切除・再発胆道癌に対する化学療法と BSC の生存成績は、GEM 適応追加前後となる 2005~2006 年の診療成績を集計することで、可能な限り化学療法実施症例と未実施症例の背景を揃えて解析した。BSC 群の MST が約 7.5 か月に対し、化学療法実施群が約 11 か月と 3 か月以上の survival benefit が得られたことから、一般臨床においても進行・再発胆道癌に対する化学療法の治療効果が示唆された。この結果の解釈は、PS、転移の有無など、非切除胆道癌の予後を規定する因子<sup>4)</sup>すべてを集計していない他、レトロスペクティブな解析であることを考慮しなければならないが、米本らが報告した非切除胆道癌患者に対する全身化学療法と BSC の治療成績 (MST 7.38 か月 vs 3.12 か月) と同様であった。

胆道癌に対する化学療法の成績は heterogeneous な疾患特性、およびこれまで多くの臨床試験が小規模の第Ⅱ相試験であったことから、各報告の症例背景により異なっており、過去に報告された GEM 単剤療法に関する 7 報の第Ⅱ相試験の MST は 6.3~16 か月である<sup>9)</sup>。

非切除例の各臨床試験における成績差異の要因は、PS、非切除療法治療の対象基準の違い、腫瘍占拠部位による予後の違いと構成比が各試験によって異なることが

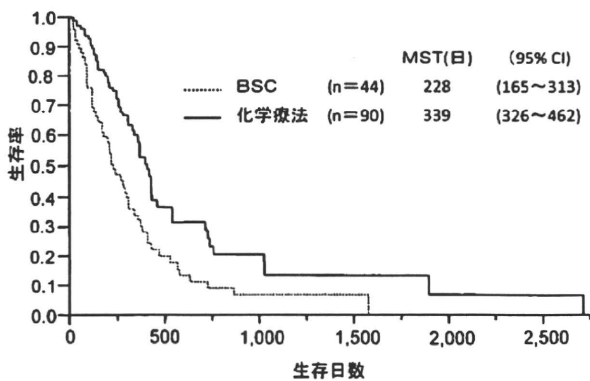


図 3 非切除例の化学療法有無別生存成績

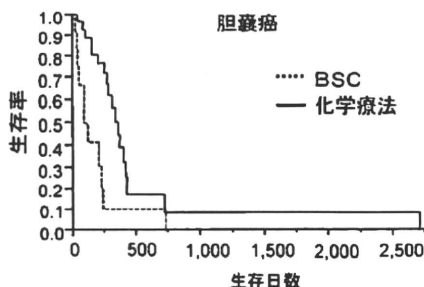
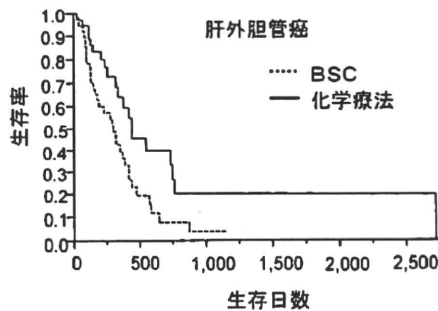
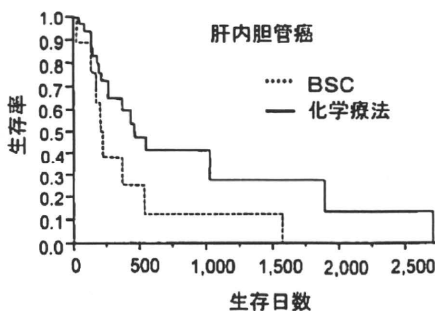


図 4 部位別化学療法有無別生存期間

考えられる。本報告においては、非切除例におけるBSCと化学療法の生存成績に対する年齢および占拠部位の影響について検討した結果、高齢者の基準を75歳として、高齢者と非高齢者、占拠部位として肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌の各サブグループのいずれにおいても非切除例全体と同様、化学療法例における生存成績がBSCを上回る同様の傾向を認め、化学療法実施に適さないpopulationは同定されなかった。この結果は、本調査の参加各施設における化学療法実施基準に対し、年齢、腫瘍占拠部位の違いが影響していないことを示していると思われる。

今後、手術療法もしくは化学療法の選択基準を明らかにしていくとともに、Valleらが報告したCDDP+GEM併用療法<sup>5)</sup>や臨床試験において検討中のGEM+S-1併用療法などをGEMを中心とした現状の化学療法をベースとして検証していく必要がある。

#### 文 献

- 1) Okusaka T: Chemotherapy for biliary tract cancer in Japan. *Semin Oncol* 6(suppl 20): 51-53, 2002.
- 2) De Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, *et al*: Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 341: 1368-1378, 1999.
- 3) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会・編: エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン. 医学図書出版, 東京, 2007, pp 85-95.
- 4) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, *et al*: A Multi-center Retrospective Analysis of Survival Benefits. *Jpn J Clin Oncol* 37: 843-851, 2007.
- 5) Valle JW, Wasan HS, Palmer DD, *et al*: Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): Results of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial). *J Clin Oncol* 27(15S): 4503, 2009.
- 6) Furuse J, Okusaka T, Miyazaki M, *et al*: BT22 Study Group. A randomized study of gemcitabine/cisplatin versus single-agent gemcitabine in patients with biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 27(15S): 4579, 2009.
- 7) 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: 647-653, 2006.
- 8) Furuse J, Okusaka T, Boku N, *et al*: S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 62: 849-855, 2008.
- 9) Hezel AF and Zhu AX: Systemic therapy for biliary tract cancers. *Oncologist* 13: 415-423, 2008.



# 膵癌の早期診断に向けて

船越 顕博\* 李 倫學

### 要 旨

- ・膵癌はますます増加傾向にある。早期診断のポイントは危険因子を絞り込んで、臨床症状を有する人には積極的にUS、CTなどの画像検査が必要である。
- ・65歳以上の喫煙者でお酒を飲んで顔が赤くなる人は高リスク群である。さらに、50歳以降の糖尿病発症、または血糖の増悪も重要である。IPMN症例も厳重なフォローが必要である。
- ・腹痛がもっとも多い症状で、次いで黄疸が多いが、早期には無症状のこともある。背部痛、体重減少といった症状は病気が進行しないと出現しないこともある。
- ・血清膵酵素値は膵癌に特異性は低いが膵疾患の拾い上げには重要である。血清腫瘍マーカー上昇は、早期膵癌の診断には役立たないことが多いが、治療効果判定を含むフォローには役立つことが多い。

### 膵癌は増え続けている！

わが国では現在、膵癌は男性の癌による死亡の第5位、女性では第6位の原因となっており、年間23,000人の患者が発生している。しかも年々増加傾向にある。1985年のモデル人口を基準にし

た年齢調整別罹患率、死亡率は横這いだが、他の癌では低下しているものも多く、人口の中で膵癌により死亡する人の割合(粗死亡率)は上昇している(図1)<sup>1)</sup>。生活習慣の変化、高齢化、環境中の発癌物質の増加などのほかに、画像診断法の進歩などにより、これまで発見が非常に困難であった膵癌が発見されるようになってきたことも要因の一

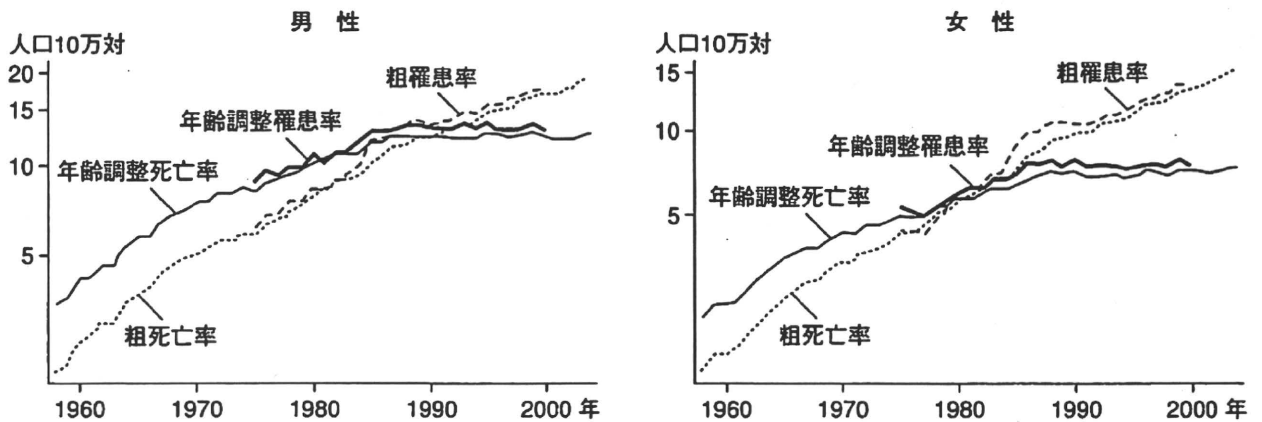


図1 膵癌死亡・罹患率の推移(国立がんセンターがん対策情報センターがん情報サービスホームページより)

FUNAKOSHI Akihiro, Ri Ringaku \*独立行政法人国立病院機構九州がんセンター消化器・膵臓内科 (〒811-1395 福岡市南区野多目 3-1-1)

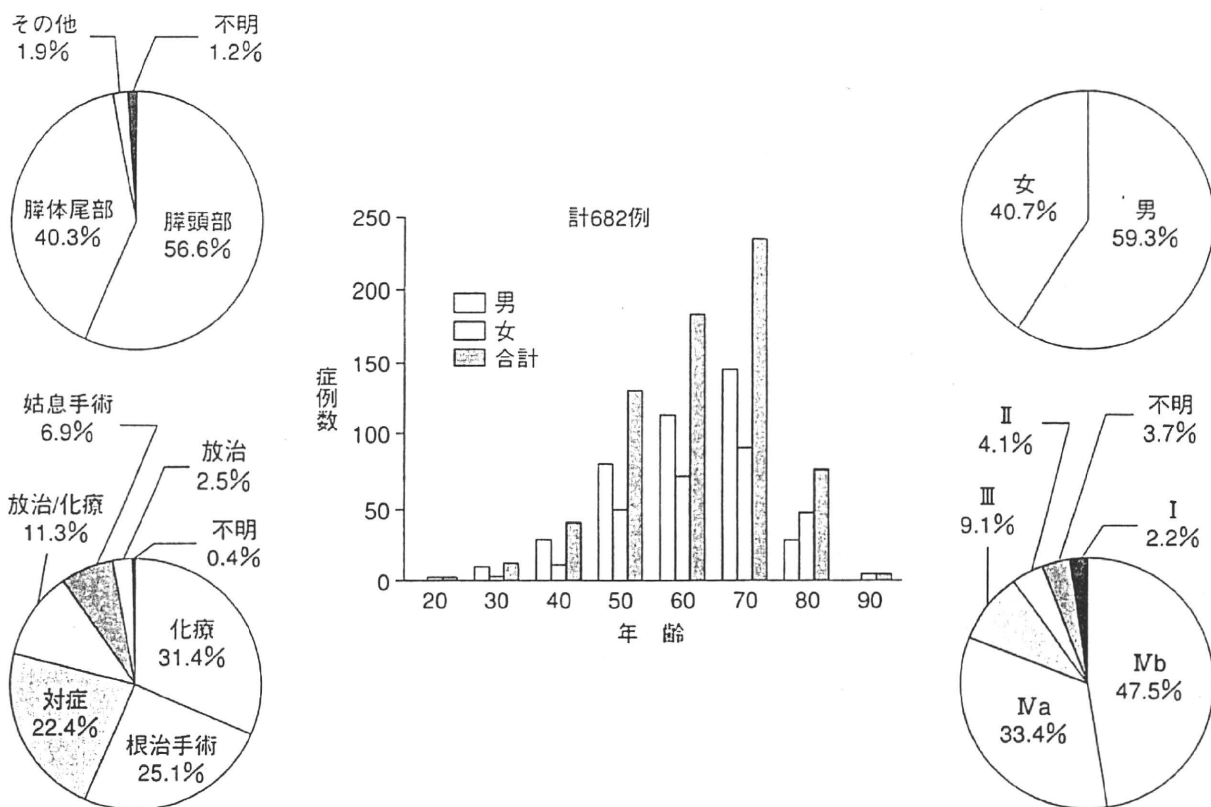


図2 九州地区膵癌症例調査(2001~2002年)<sup>2)</sup>

つと考えられている。膵癌の治療成績は他の癌と比較して、年齢調整罹患率と年齢調整死亡率が近接しており、診断されてから亡くなるまでの期間が短く、治療のもっとも困難な病気の一つである。

**膵癌は早期発見・早期治療が重要である！**

九州地区膵癌(2001~2002年)の統計によっても、膵癌は40歳ぐらいから増加しはじめ、年齢が高くなるにつれて急増し、70歳代がピークであった(図2)。診断時の進行度をみると、すでに進行していることが多い。根治手術例はわずか25.1%で、80%以上の患者は診断時にすでにStage IVaあるいはStage IVbの進行癌である<sup>2,3)</sup>。

膵癌が発見されにくい理由に、腫瘍が大きくなるまで症状が現れないことがあげられる。2cm以下の場合には症状がなくて検診などでたまたま発見された率が20%近くであるが、腫瘍が大きくなるにつれて症状が出現する。腹痛がもっとも多い症状で、次いで黄疸が多く、腹痛、背部痛、体重

減少といった症状は、腫瘍の大きさが4cmを超えるまで出現しないという現状である。

症状と治療成績を2cm以下の膵癌に限って詳細に検討すると、図3<sup>2)</sup>のように無症状あるいは腹痛で発見されれば5年生存率は40%近くであるが、黄疸や背部痛で発見された時は、たとえ2cm以内で発見されても5年生存率が20%まで低下している。したがって、健診で発見するか、腹部症状があれば膵臓病専門医のもとで早急に検査を受けることが重要である。

**危険因子**

**1. 危険因子の意義と現状**

膵癌の治療成績を向上できない最大の理由は、大部分の症例は診断時すでに手術不能状態で発見されるためである。したがって、膵癌の危険因子をみつけてハイリスクグループを設定することの意義は、予防はもちろん、早期発見・早期診断につながり、結果的に治療効果を改善できることに

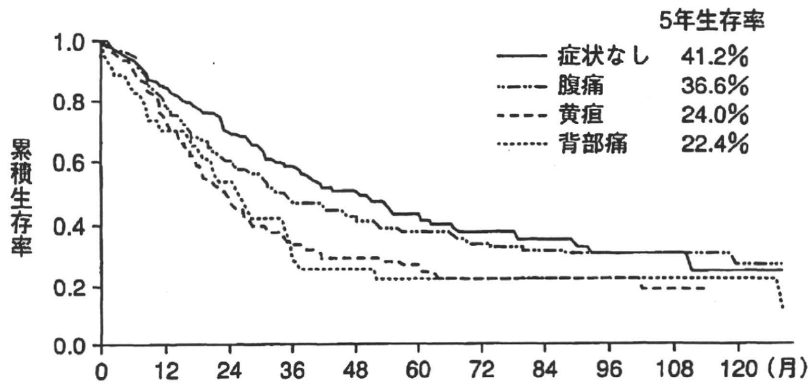


図3 2 cm以下の膵癌の初発症状と術後生存率(日本膵臓学会：膵癌登録報告 2007<sup>2)</sup>より引用し改変)

家族歴	膵癌	13倍
	遺伝性膵癌症候群	4.46倍
合併疾患	糖尿病	1.8~2.1倍
	肥満	BMI 30以上では1.8倍
	慢性膵炎	4~8倍
	遺伝性膵癌	健常人の53倍
	IPMN	0.95~1.1%/年
嗜好	喫煙	2~3倍

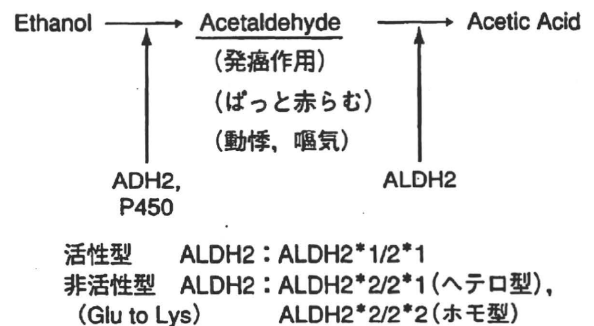


図4 アルコール代謝

なる。

これまでさまざまな因子が検討され、いくつかの危険因子が指摘されているが、現時点では臨床に役立つに至っていない。

## 2. 危険因子

単独で危険因子であることが認められているものは家族歴、合併疾患、嗜好(表1)である。この項では「科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2009年版」(以下「ガイドライン」)を参考に、膵癌の危険因子についての最新の知見について述べる<sup>4)</sup>。

### 1) アルコールと喫煙

アルコール多飲は、それだけでは危険因子とはいえない。アルコールを体内で分解する能力は、主にALDH2という酵素の型で決まる(図4)。日本人には酒をまったく飲めない人(ALDH2遺伝子異常ホモ群)が10%、飲めるがすぐに顔が赤くなる弱い型の人(ALDH2遺伝子異常ヘテロ群)が45%程度いると考えられている。

われわれは膵癌発症ハイリスクと考えられる年

齢、性別、飲酒、ALDH2遺伝子型、喫煙について、一般住民コントロール群2000人と膵癌187人で検討した。多変量解析でそれぞれのリスクを検討すると、飲酒、性差は有意差なく、年齢、喫煙、ALDH2遺伝子型にそれぞれ有意差を認めた(表2)<sup>5)</sup>。しかも、酒に強い酵素を持つ人でも、飲酒と喫煙両方の習慣があると危険度は65歳以下の人で1.9倍、65歳以上の人で4.2倍になった。喫煙習慣だけでみても、喫煙者の危険度は吸わない人の1.9倍に上がった(表2, 3)<sup>5)</sup>。膵癌は酒よりタバコとの関係が深いと考えられていた。しかし、65歳以上で酒に弱い遺伝子を持つ人は、酒とタバコ両方を習慣的に愛好すると膵癌の危険が7.7倍に高まると思われる<sup>5,6)</sup>。

以上のごとく、禁煙が膵癌の予防対策の一つと考えることができ、「ガイドライン」にも男性では禁煙により膵癌の22%は予防できると記されている。

表2 喫煙、年齢、ALDH2 遺伝子型と膵癌発症リスク—多変量解析の結果  
(Variable Selection by the Logistic Regression Model)<sup>5)</sup>

	Categories in Comparison	Estimated Odds Ratio	p-Value
喫煙	Smoker vs. Non-smoker	1.91	<0.001
年齢	65yrs $\leq$ vs. <65yrs	2.20	<0.001
ALDH2	Inactive vs. active	1.62	0.003

p-value of likelihood ratio test of these three variables was  $p < 0.0001$  (DF=3)

飲酒、性差は有意差なし

## 2) 遺伝

最近、遺伝的に膵癌が多発する家系があることがわかっている。また、膵癌患者の4~8%は家族歴に膵癌があり、対照群に比べ13倍高率であることが「ガイドライン」<sup>4)</sup>で指摘されている。特殊な遺伝性疾患(遺伝性膵炎、家族性大腸腺腫ポリポージス、Peuts-Jeghers症候群、家族性乳癌)でも膵癌発症危険率が4.46倍と高いことが知られている。

## 3) 慢性膵炎(膵石症)

慢性膵炎からも膵癌になりやすいことが認められている。「ガイドライン」<sup>4)</sup>でも慢性膵炎の患者はそうでない人に比べ、膵癌発症の危険が4~8倍高いとされている。特に慢性膵炎の中でも、遺伝性膵炎では膵癌になる率が高い(健常人の53倍)といわれている。

アルコールと胆石症は膵炎の2大成因である。したがって、アルコールは膵癌の直接の原因ではないとしても間接的な危険因子といえる。特にアルコール性慢性石灰化膵炎の典型的な自然経過においては、痛みは石灰化の進行や膵外分泌機能の低下に伴って年単位の期間を要して消失することが多い。慢性膵炎で新たな腹痛・背部痛の出現、増強した時は膵癌の発症も否定できない。その他、黄疸の出現、体重の減少、あるいは糖尿病の悪化時には膵癌の可能性もあるので膵臓の詳しい検査が必要である。定期的な腫瘍マーカーの検索で、その値が上昇する場合にも膵臓の精査を行う必要がある。

## 4) 膵嚢胞

膵臓の嚢胞の一部のタイプである膵管内乳頭粘液性腫瘍(intraductal papillary mucinous neoplasms; IPMN)<sup>7)</sup>では同時性あるいは異時性に

表3 膵癌発症リスク(オッズ比)とALDH2 遺伝子型、喫煙と年齢(多変量解析)

		ALDH2	
		active	inactive
Non-Smoker group	Age <65	1.00	1.82
	Age 65 $\leq$	2.20	4.00
Smoker group	Age <65	1.91	3.48
	Age 65 $\leq$	4.20	7.65

膵癌を合併する危険が高率であることが指摘されている。

## 5) 糖尿病、肥満

糖尿病と膵癌は密接な関係がある。逆に、「糖尿病は膵癌の危険因子であるのか?」という問題は長い間議論されてきたが、現在では糖尿病も膵癌の危険因子と考えられている。「ガイドライン」にも糖尿病の膵癌発症の危険度は1.8~2.1倍と記載されている。

最近、大規模な疫学調査で糖尿病の膵癌発症の危険率は約8倍とも報告されている<sup>8)</sup>。①血縁者に糖尿病がない、②50歳以上で初めて糖尿病といわれた、③食欲不振のある糖尿病、④血糖コントロールが急に悪くなった、⑤血糖コントロールは良いのに体重が減少するなどの時は要注意である。

肥満も危険因子の候補にあがっている。BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以下と比較するとBMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上で膵癌危険率が1.81倍とされている。

## 6) その他

嗜好品として、コーヒーと膵癌の関係は不明、あるいは濃いコーヒーを多く飲むと危険率が増加するとの報告もある。また、野菜や果物をたくさん摂る人は膵癌にかかりにくいという報告もあ

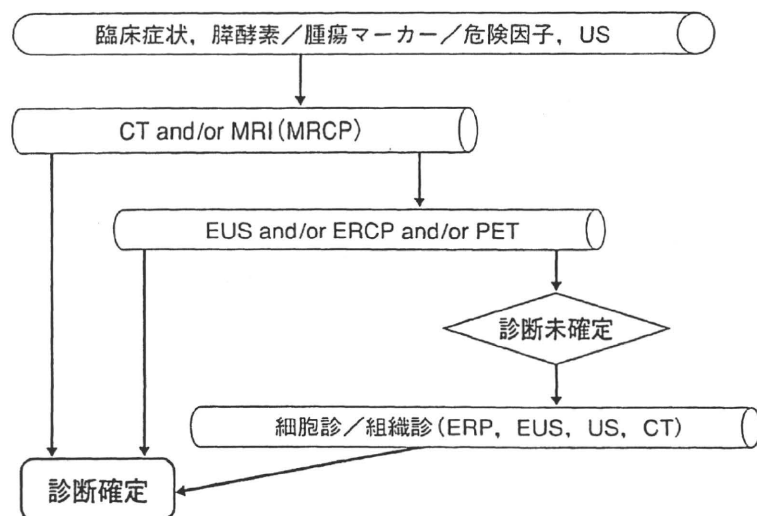


図5 膵癌診断のアルゴリズム<sup>4)</sup>

る。

胆石症や胃・十二指腸潰瘍で腹部の手術後に膵癌が多いという報告も散見される。

### スクリーニング

膵癌, 特に早期膵癌では膵管狭窄から随伴性膵炎に伴う, 血中膵酵素(アミラーゼ, エラスターゼ1など)の上昇を認める。膵癌を疑った場合, 血中膵酵素測定は重要だが, 膵癌に特異的ではない。CA19-9を含む腫瘍マーカー測定は膵癌診断やフォローアップに勧められるが, 早期膵癌の検出には有用ではない<sup>4)</sup>。

#### 1. 各画像診断の使い分けと診断手順

膵癌の診断では通常, 複数の画像診断を組み合わせで行う。特に早期のもの, 径の小さな腫瘍では, 一つの画像診断で確定診断を得ることはなかなか困難である。ガイドラインの中で, 現在行われている膵癌診断のアルゴリズムが記載されている(図5)<sup>4)</sup>。USは最初に行われる画像診断であるが, 腫瘍の検出率は低いため, 主膵管拡張や嚢胞などの膵癌の間接所見も重要である。これらの異常が認められた場合は, 次の画像検査(主にCT)を行うことが勧められる。少数の画像診断で確定診断を得ることができれば, 他の画像診断は省かれることもある。

#### 2. 各画像診断の診断能とその限界

各画像診断にはそれぞれの特徴があり, 一概に診断能を比較することはできない。例えば, US, CT, MRI, EUS および PET は膵癌の腫瘍自体を検出できるのに対し, MRCP, ERCP は腫瘍によって変化を受けた膵管, 胆管を描出するという違いがある。

画像診断による膵癌の診断能は, 腫瘍の大きさにもっとも左右される。腫瘍径が2cm以下の膵癌を一般に小膵癌と呼んでいるが, 小膵癌の占める割合は全体の10%にすぎない。これは小膵癌を診断することがいかに困難であるかを物語っているものといえる。

径が2cmを超える膵癌の診断能は, どの画像診断を用いても90%以上と良好である。しかし, 小膵癌の検出能, 診断能は, それぞれの画像診断の間で差がみられることと, 使用される機械の性能, 検査の条件, 読影技能によって大きく異なる。このため, 小膵癌の診断能は20~100%と, 報告にかなりのばらつきがみられる。

膵癌の診断に関しては, USとCTはほぼ同等の診断能を有しているとされる。しかし, それぞれ利点・欠点があり, 相補的な関係にあることから, 両者とも診断の初期に行うべき画像診断と考える。

EUSは造影CTに勝る診断能を有している。しかし, EUSを行うことができる施設は限られてい

るので、放射線被曝の影響が危惧される場合やアレルギーなどで造影剤が使用できない時に、USの次に行われる検査として位置づけられる<sup>9)</sup>。

MRCP と ERCP は膵癌の診断能に差がなく、低侵襲であることを理由に MRCP を推奨する報告がある。しかし、両者の間には解像度に大きな違いがあり、微細な変化は ERCP を行わないととらえることができない。小膵癌を早期に診断しようとする場合は、やはり ERCP が必要であるといえる。

このほど遠隔転移のない Stage IV膵癌で動脈浸潤、大動脈周囲リンパ節転移を認めない症例の治療法として、化学放射線療法、手術療法かの RCT が厚生労働省の研究班で行われた<sup>10)</sup>。全国 31 施設の協力で 81 症例が仮登録され、開腹により 42 症例が最終的に適格症例として登録された。すなわち、残りの 39 症例は術前診断と一致せず、転移などが発見され、CT ないしは血管造影による診断能の限界を示すものである。すなわち、現在までの画像診断法でも確実なステージング(特に局所進行膵癌)は困難であることを膵臓病臨床医は認識すべきである。

#### おわりに

膵癌の早期発見のためには無症状のハイリスクグループを検診することが理想であるが、検診での検出率が極めて低いことが難点である。ここで述べた危険因子を一つでも持つ人は膨大な数になり、これを対象に検診を行うには費用対効果に問題があり現実的ではない。現時点では、「ガイドラ

イン」に提言されているように複数の危険因子を持つ人は定期的検査や経過観察を受けることが望まれる。

#### 文 献

- 1) 江川新一：わが国における膵がんの現状。インフォームドコンセントのための図説シリーズ，膵がん，改訂版，医薬ジャーナル社，東京，大阪，2007，pp26-33
- 2) 日本膵臓学会：膵癌登録報告 2007. 膵臓 22 : e1-e427, 2007
- 3) 船越顕博：浸潤性膵管癌—治療成績に関する最新のデータ—。胆と膵 27 : 227-232, 2006
- 4) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2009 年版，金原出版，東京，2009
- 5) Funakoshi A, Miyasaka K, Yamanaka T, et al : Inactive aldehyde dehydrogenase 2 is an independent risk of pancreatic cancer in a Japanese population. Pancreas 33 : 462, 2006
- 6) Miyasaka K, Kawanami T, Shimokata H, et al : Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population. Pancreas 30 : 95-98, 2005
- 7) Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al : International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Pancreatology 6 : 17-32, 2006
- 8) 澄井俊彦，船越顕博：A. 膵癌，I. 膵癌の疫学，膵癌のリスクファクター，糖尿病，膵癌・胆道癌の診断と治療—最近の研究動向—，日本臨床 64(増刊号 1) : 18-21, 2006
- 9) 山口武人：画像診断。インフォームドコンセントのための図説シリーズ，膵がん，改訂版，医薬ジャーナル社，東京，大阪，2007，pp38-45
- 10) Imamura M, Doi R, Imaizumi T, et al : A randomized multicenter trial comparing surgery and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. Surgery 135 : 1003-1011, 2004



# 臨床医から見る分子標的治療薬のメディカルニーズ — 膵臓がん —

Medical needs for application of molecular target medicine to pancreatic cancer

船越 顕博 国立病院機構九州がんセンター 消化器内科

〒 811-1395 福岡市南区野多目 3-1-1 Tel : 092-541-3231 Fax : 092-542-8503

E-mail : akfunako@nk-cc.go.jp

## 1 はじめに

わが国では現在、膵臓がんは男性のがんによる死亡の第5位、女性では第6位の原因となっており、年間2万3千人の患者が発生している。しかも年々増加傾向にある。1985年のモデル人口を基準にした年齢調整別罹患率、死亡率は横ばいだが、他のがんでは低下しているものも多く、人口のなかで膵臓がんにより死亡する人の割合（粗死亡率）は上昇している<sup>1)</sup>。生活習慣の変化、高齢化、環境中の発がん物質の増加などのほかに、画像診断法の進歩などにより、これまで発見が非常に困難であった膵臓がんが発見されるようになってきたことも要因の一つと考えられている。膵臓がんの治療成績は他のがんと比較して、年齢調整罹患率と年齢調整死亡率が近接しており、診断されてから亡くなるまでの期間が短く、治療の最も困難な病気の一つである。

最近になって Stage I, II, III で発見される割合は少しずつ増加しているが、80%以上の患者は診断時にすでに Stage IV a あるいは Stage IV b の進行がんであり<sup>2)</sup>、切除例の5年生存率は15%前後、非切除例の5年生存率は1%以下である。日本膵臓学会が1981年から行っている膵臓がん登録データから、2001年以降に治療を受けた方の生存率が、切除された場合も切除されなかった場合も改善しつつあることが示された<sup>2)</sup>。これは、塩酸ゲムシタピン（GEM）を中心とする有効な抗がん剤がわが国で広く使用されるようになった影響が大きいと考えられ<sup>3)</sup>、今後は新しい分子標的治療薬の開発が期待される。

## 2 膵臓がんの化学療法<sup>4)</sup>

本邦において膵臓がんの適応を認められている抗がん剤は5-FU, UFT, シクロホスファミド, シタラビン, ドキソルビシン, マイトマイシンC, GEM, S-1 などであり、1980年代より5-FU中心の治療が行われてきた。その後1997年に5-FUとGEMの比較試験結果が報告され、その結果をもって、米国ではGEMが第一選択薬として広く使用されている。また本邦においてもこの薬は2001年に承認され、広く使用されている。

2006年8月に膵臓がんの適応を取得したS-1は経口フッ化ピリミジン系抗がん剤で、5-FUのプロドラッグであるテガフルに2種類のモジュレーターであるギメラシルとオテラシルカリウムを配合した配合剤である。

現在、進行膵臓がんに対する第一選択薬としての有用性を検証するためGEM + S-1 併用療法 vs GEM vs S-1 の第Ⅲ相試験が実施中である。

## 3 膵臓がんと分子標的治療薬

進行膵臓がんに対してはここ数年GEM単剤が標準治療として認められてきたが、GEM単剤の治療成績を上回るGEMとの新しい併用療法も報告されており、進行膵臓がんの化学療法が新たな局面に入ったことを感じさせる。膵臓がんに対する抗がん剤治療の開発は多くの研究者の関心を集め、新しい有効な治療薬を開発するための研究が精力的に行われている。近年、腫瘍分子生物学の

発展によって、多数のシグナル伝達系を含む複雑な遺伝機構が、癌の発生・進展に関わってきていることが解明されてきた。膵臓がんではK-ras 遺伝子の変異が90%以上で認められ、活性化RASを起点とする信号伝達経路の異常ががんの発生進展に必須であることが示唆されている。

従来の抗がん剤が非選択的に細胞障害作用を示すのに対して、がんの増殖の機序を分子のレベルで抑制する働きを持つ新薬（分子標的治療薬）は癌細胞の増殖・分裂・血管新生・アポトーシス・転移などに関連する分子を標的とする薬剤である。

膵臓がんでは他の多くのがん腫と同様にEGFR, VEGFR, VEGFRが過剰に発現し、腫瘍増殖に関与している。本経路（図1A）<sup>5)</sup>を標的とする場合、膵臓がんの多くが前述のK-ras 遺伝子変異によりRASが恒常的に活性化されているため、上流のEGFRやVEGFRをブロックしてもRASシグナル伝達が持続するため、膵臓がんではEGFRやVEGF阻害剤などの効果は低いことが予想される<sup>6)</sup>。

mTORは固有の分子経路を介して細胞増殖を促進し、アポトーシスを抑制する。膵臓がんでも本経路（図1B）の活性化がみられ、実験的にはmTOR系の抑制により抗腫瘍効果が報告されている。

Hedgehog 経路（図1C）は個体発生の過程で細胞増殖や分化に重要な役割を担うシグナル伝達系である。出生後、本経路の活性は減弱するが、膵臓がんを含む多くの消化器がんではSonic Hh (Shh) の異常発現によりシグナル活性化が惹起されている。その結果、経路の主要な指令実行分子Gliが核に移行し、標的遺伝子の転写を亢進する。

以上のごとく各分子経路（図1A, B, C）に対する分子標的治療薬が開発されてきているが、基礎実験や前臨床試験で抗腫瘍効果が示されても、第Ⅲ相臨床試験で効果が証明されなければ有用な薬剤とはみなされない。膵臓がんを対象にしてこれまでに報告されている第Ⅲ相試験で用いられる分子標的治療薬はMarimastat, BAY12-9566, Tipifarnib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, Axitinib 等である。

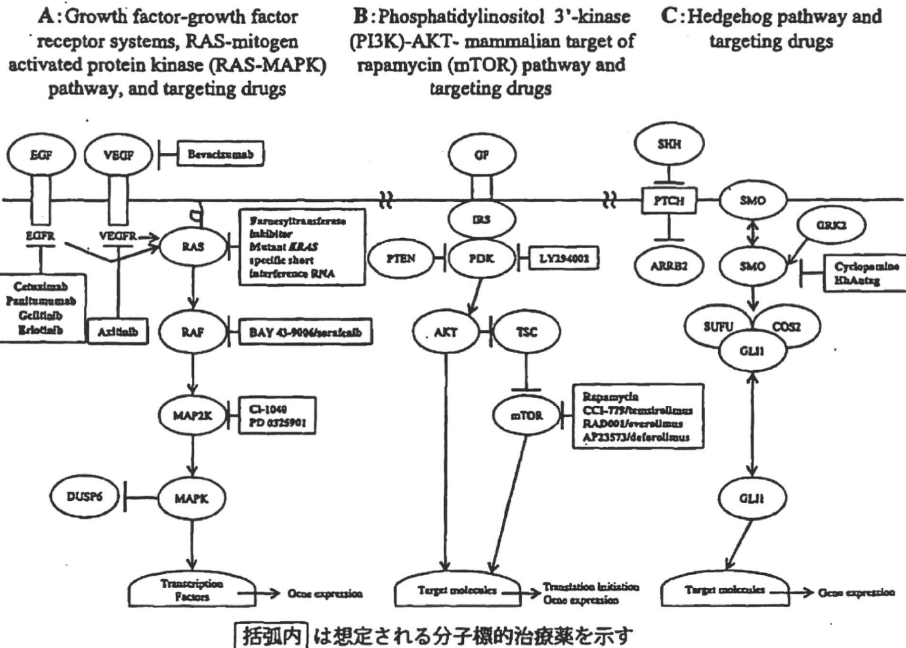


図1

EGFRを標的としたチロシンキナーゼ阻害薬であるerlotinibは現在のところ第Ⅲ相試験においてGEMとの併用で進行膵臓がんに対して有用性が示された唯一の分子標的治療薬である。しかし、統計的に有意差を認めたものの、生存期間中央値の差は約0.3ヵ月とごくわずかであった（生存期間中央値：GEM群5.91ヵ月、GEM＋erlotinib群6.24ヵ月、 $p = 0.038$ ）。下痢や皮疹などの有害事象の頻度が併用群で高い傾向があることや、erlotinibが高価であることから、NCCNのガイドラインでも標準治療の一つとなっているが、GEM単独療法よりも明らかに優れた標準治療という位置づけにはいたっていない<sup>7)</sup>。本邦でも、GEM＋erlotinib併用療法の第Ⅱ相臨床試験が行われ、生存期間中央値が9.23ヶ月、無増悪生存期間が3.48ヶ月、一年生存率33%、奏効率が20.3%と良好であった。これをうけて、現在申請中である。

---

## 4 おわりに

---

膵臓がんの抗がん剤治療の進歩により延命効果が見られるようになったが、いまだ十分とは言えない。今後、分子標的治療薬を含め新たな薬剤の開発が望まれる。

### 参考文献

- 1) 江川新一, インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膵がん 改訂版, 船越頭博(編), 東京, 大阪, 医薬ジャーナル社: 2007年, 26-33
- 2) 日本膵臓学会, 膵臓, 22:e1-e427 (2007)
- 3) 船越頭博, 胆と膵, 27:227-232 (2006)
- 4) 船越頭博, 澄井俊彦, 船越頭博(編), インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膵がん 改訂版, 東京, 大阪, 医薬ジャーナル社: 2007年, 60-75
- 5) Furukawa T. J Gastroenterol, 43:905-911 (2008)
- 6) 島崎猛夫, 石垣靖人, 源 利成, 元雄良治, 膵臓, 25:35-45 (2010)
- 7) 岩佐 悟, 奥坂拓志, 内科, 102:743-746 (2008)

## ジェムザールにおける臨床と今後の展望

船越 顕 博\*

索引用語：膵癌診療ガイドライン，メタアナリシス，無作為化比較試験，胆道癌

## 1 はじめに

膵癌患者は全悪性腫瘍の約2～3%を占めている。つまり世界で毎年20万人が膵癌で死亡し、その死亡者数は悪性腫瘍の中で第5位である。膵癌は近年さらに増加傾向にあり、本邦における発症および死亡数はほぼ同じの年間約25,000人前後と推定されている。しかも60～70歳代の高齢者に多く、5年生存率は10%以下と予後不良悪性腫瘍の代表である。画像診断の進歩がみられた現在でも、大部分の患者は手術不能な進行癌の状態と診断される。その上手術、化学放射線療法など局所療法の治療効果には限界があり、予後を改善するには早期診断と共に有力な全身化学療法剤の開発が必要である。

一方、胆道癌も年間発症約15,000人前後で膵癌同様予後不良であり、化学療法についても手つかずの領域であった。

膵癌-胆道癌といえども根治が期待できるのは手術療法のみであることは論をまたない。しかし手術症例は全体の10～20%にし

か過ぎない。従来、進行膵癌-胆道癌に対する化学療法は5-FUを中心としてさまざまな試みがなされてきた。しかも、いずれの方法によっても効果が得られることは極めて稀であるといわざるを得ない状況であった。今世紀に入り、症状緩和効果を有することで有望視され、欧米では、すでに膵癌化学療法の第一選択薬として位置づけられている新規の抗癌剤ジェムザール(日本イーライリリー)がわが国でも2001年膵癌に保険適用され、胆道癌でも2006年に保険適応を受け、やっとこの領域癌の夜明けを迎え、新たな展開をみせている。日本膵臓学会膵癌登録の生存率の変化を年代別にみても、2001年以降切除例、非切除例共有意に生存率が延長している(図1, 図2)。これは多分にジェムザールの出現によると想像される。

米国では、信頼性の高いevidenceを基にNational Comprehensive Cancer Network (NCCN: 全米総合がん情報ネットワーク)が作成したガイドラインが広く参照されている。これによるとジェムザールがfirst-line薬

Akihiro FUNAKOSHI: Clinical useness of Gemcitabine

\*国立病院機構九州がんセンター消化器内科 [〒811-1395 福岡県福岡市南区野多目 3-1-1]

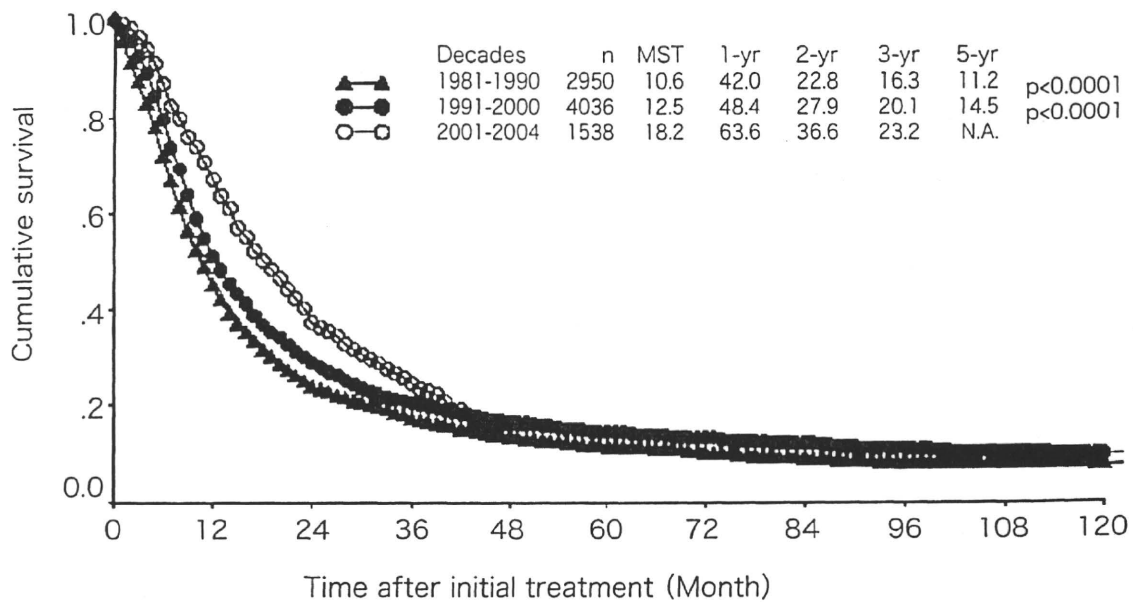


図1 通常型膵癌 切除症例の生存率推移(全Stage)

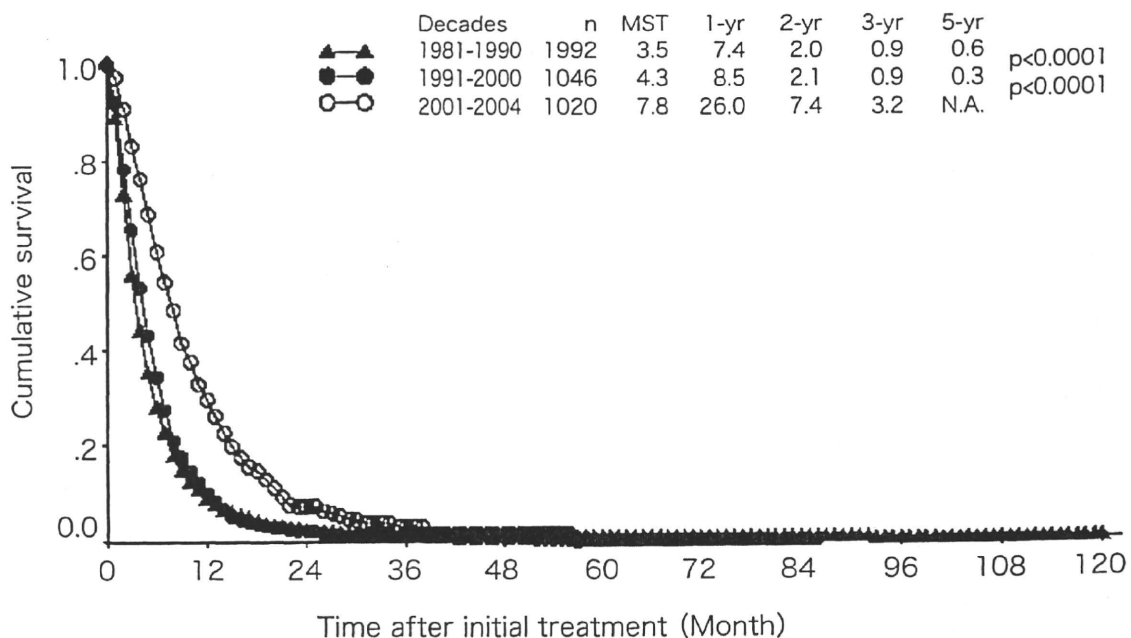


図2 通常型膵癌 Stage IVa, IVb非切除症例の生存率推移

剤として認定されている。本邦でも日本膵臓学会から膵癌診療ガイドラインが作成され、「科学的根拠(evidence based medicine:EBM)に基づく膵癌診療ガイドライン」<sup>1)</sup>が出版され、その後2009年に改訂版が出された。このガイドラインは最初に診断と治療のアルゴリズムを示し、クリニカルクエスチョン(CQ)

への推奨度を述べてある。化学療法については改訂版でもジェムザールが一次化学療法剤に認定されている。

そこで、本稿では主にジェムザールの進行膵癌症例に対する従来までの報告、および今後の展望について記述する。

表1 切除不能膵癌に対する Gemcitabine と他の薬剤(単剤)とのランダム化比較試験

報告者 報告年	治療法	患者数	生存期間中央値 (月)	P値
Burriss 1997	Gem	63	5.7	<0.01
	5-FU	63	4.4	
Bramhall 2001	Gem	103	5.6	0.163
	Marimastat 5 mg	104	3.7	
	Marimastat 10 mg	105	3.5	
	Marimastat 25 mg	102	4.2	
Gansauge 2002	Gem	30	5.2	<0.01
	NSC-631570	30	7.9	
	Gem+NSC-631570	30	10.4	
Moore 2003	Gem	139	6.6	<0.01
	BAY12-9566	138	3.7	
Cheverton 2004	Gem	170	6.6	0.09
	Exatecan	169	5	

5-FU: fluorouracil  
Gem: gemcitabine  
文献1より引用

## 2

### 膵癌におけるジェムザール単剤投与の成績

ジェムザールはピリミジン骨格を有する代謝拮抗剤であり、細胞内において3リン酸化物(dFdCTP)に代謝されDNAの合成を阻害する。しかもジェムザールは腫瘍への蓄積効果が高いことが示されている。Burrissら<sup>2)</sup>により、進行膵癌の化学療法において、ジェムザールは従来の標準選択薬の5-FUとの無作為比較試験で、奏効率は5.4%と低率であったが症状緩和効果が23.8%と有意に高率で、50%生存期間(MST)も5.7カ月と有意に優れていた。その後、ジェムザール単剤と他の単剤との無作為比較試験(RCT)が行われた(表1)が、ジェムザール単剤を上回る治療結果はみいだせなかった<sup>1)</sup>。この結果を受けて膵癌診療ガイドラインではジェムザールが標準的一次療法剤として認定(推奨度A)された。

以上のごとく、ジェムザールによる腫瘍縮小効果は軽度であるが、症状緩和効果を認め、外来でも安全に投与できることから、現在では進行膵癌の標準化学療法の第1選択剤である。

今年のASCO2010でFOLFIRINOX療法(5-FU/leucovorin, irinotecan, oxaliplatin)がジェムザール単剤より有意に生存期間を延長するという比較試験が報告<sup>3)</sup>されたが、投与量の問題による有害事象も強く、本邦で報告されたレジメンで投与可能かどうかは今後の問題である。

## 3

### 膵癌におけるジェムザールと他の抗癌剤との併用療法

ジェムザールの治療効果を高めるために、ジェムザールをベースとした併用化学療法も種々のRCTが試みられている<sup>1)</sup>。最近、ジェムザールとcisplatin, epirubicin, 5-FU



表2 切除不能肝癌に対する Gemcitabine 単独療法と Gemcitabine を含む併用療法とのランダム化比較試験

報告者/報告年	治療法	患者数	生存期間 中央値(月)	P値
Berlin 2002	Gem Gem+5-FU	162 160	5.4 6.7	0.09
Riess 2005	Gem Gem+5-FU+FA	236 230	6.2 5.9	0.68
Herrmann 2007	Gem Gem+Capecitabine	159 160	7.2 8.4	0.23
Cunningham 2009	Gem Gem+Capecitabine	266 267	6.2 7.1	0.08
Oettle 2005	Gem Gem+Pemetrexed	282 283	6.3 6.2	0.85
Colucci 2002	Gem Gem+Cisplatin	54 53	20週 30週	0.48
Heinemann 2006	Gem Gem+Cisplatin	97 98	6 7.5	0.15
Louvet 2005	Gem FDR-Gem+Oxaliplatin	156 157	7.1 9	0.13
Poplin 2006	Gem FDR-Gem FDR-Gem+Oxaliplatin	279 277 276	4.9 6 5.9	0.05 0.16
Rocha Lima 2004	Gem Gem+Irinotecan	180 180	6.6 6.3	0.79
Stathopoulos 2006	Gem Gem+Irinotecan	70 60	6.5 6.4	0.97
Abou-Alfa 2006	Gem Gem+Exatecan	174 175	6.2 6.7	0.52
Bramhall 2002	Gem Gem+Marimastat	119 120	164日 165.5日	0.95
Van Cutsem 2004	Gem Gem+Tipifarnib	347 341	182日 193日	0.75
Moore 2005	Gem Gem+Erlotinib	284 285	5.91 6.24	0.04
Kindler 2007	Gem Gem+Bevacizumab	300 302	6.1 5.8	0.78
Philip 2007	Gem Gem+Cetuximab	369 366	5.9 6.4	0.14
Reni 2005	Gem Gem+Cisplatin+5-FU+Epirubicin	47 52	NA NA	0.047
Kindler 2010	Gem Gem+Axitinib	316 316	8.3 8.5	0.54

Gem : Gemcitabine, 5-FU : Fluorouracil, FA : Folic acid, FDR : fixed dose rate infusion

NA : not available

文献1を一部改変

表3 Results of pooled risk ratio for overall survival:GEM-based doublets vs. GEM alone  
(メタアナリシスの結果)

Subgroups	6-Month OS (overall survival)		1-Year OS	
	RR (95% CI)	P value	RR (95% CI)	P value
GEMCAP	0.85 (0.73~0.99)	0.04	0.94 (0.87~1.02)	0.14
GEMDDP	0.99 (0.86~1.13)	0.88	0.99 (0.91~1.07)	0.75
GEMFU	0.95 (0.83~1.09)	0.46	0.96 (0.90~1.02)	0.19
GEMIRI	1.03 (0.86~1.22)	0.77	1.00 (0.91~1.10)	0.97
GEMOX	0.80 (0.70~0.91)	0.001	0.93 (0.87~1.00)	0.05
Total	0.91 (0.85~0.97)	0.005	0.96 (0.93~0.99)	0.02

GEMCAP (Gemcitabine + Capecitabine), GEMDDP (Gemcitabine + Cisplatin), GEMFU (Gemcitabine + 5-Fluorouracil), GEMIRI (Gemcitabine + Irinotecan), GEMOX (Gemcitabine + Oxaliplatin)

との併用療法(PEFG療法)<sup>4)</sup>やerlotinib(上皮成長因子受容体:EGFRチロシンキナーゼ阻害剤)<sup>5)</sup>との併用療法ではジェムザール単独療法に比べ, 差はわずかであるが生存期間を有意に延長したことが報告された。Capecitabine(5-FUのプロドラッグ)との併用療法ではジェムザール単独療法に比べ, 生存期間を有意に延長したことが当初報告されたが, 最終報告<sup>6)</sup>では有意差は示されなかった。また, Bevacizumab(VEGFに対する抗体)<sup>7)</sup>, Cetuximab(EGFRに対する抗体)<sup>8)</sup>, Axitinib(VEGFR 1, 2, 3のインヒビター)の併用療法<sup>9)</sup>とも単剤に比べ有意の生存期間延長効果を認めなかった(表2)。

ASCO 2007でHeinemannら<sup>10)</sup>は15のRCTから4,465例を集めメタアナリシスの検討を行った。その結果, ジェムザール単剤群2,243例, 併用群2,222例であった。併用群の全生存期間ハザード比(HR)は, プラチナ製剤併用群(oxaliplatinもしくはcisplatin併用)で0.85(p=0.01), フッ化ピリミジン製剤併用群(5-FU/LV, 5-FU, もしくはcapecitabine併用)で0.90(p=0.03)と, いずれも併用群が

有意に優れていた。その他の抗癌剤併用群(pemetrexed, exatecanもしくはirinotecan併用)のHRは0.99(p=0.80)で単剤群との間に有意差はなかった。全15試験を併せると, 併用群のHRは0.91(p=0.004)で単剤群よりも有意に優れていた。PSデータが得られた5試験1,682例では, 試験開始時PS良好例(KPS 90~100%, N=1,108)において併用群が有意に生存期間を延長したが[HR=0.76, p<0.0001], 試験開始時PS不良例(KPS 60~80%, N=574)では併用群に有益性はみられなかった。[HR=1.08, p=0.40]。さらにフランス/イタリアグループとドイツ多施設共同研究におけるジェムザール単剤群, 併用群のメタアナリシスでも同様にプラチナ製剤併用群(oxaliplatinもしくはcisplatin併用)でHRは0.81(p=0.031)であった<sup>11)</sup>。最近の中国からのメタアナリシスの報告<sup>12)</sup>でもほぼ同様の報告がされている(表3)。

以上のごとくジェムザールと他の抗癌剤との併用は, ジェムザール単剤よりPS良好群において軽度の統計学的上乗せ効果を示したが, プラチナ製剤, フッ化ピリミジン製剤と

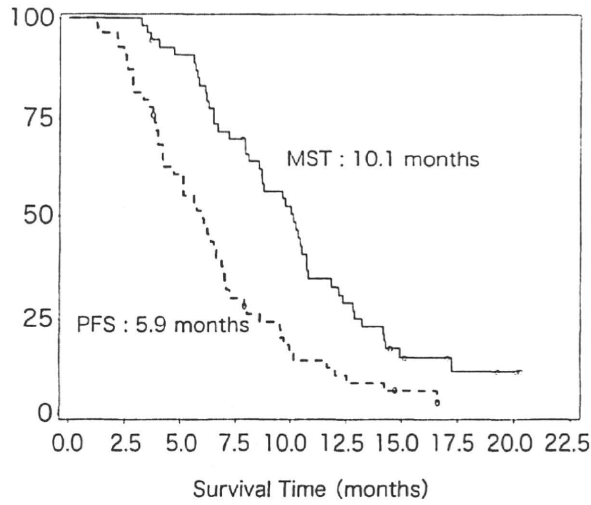


图3 Progression free survival (PFS) and Overall Survival of GEM + S-1

表4 Survival analysis at 12 months for randomised trials comparing GEM based doublets with GEM alone according to GEM dose intensity.

