

TABLE 1. Patient Characteristics

			Construction Set		Validation Set		P
Age		Median (range)		64 (21–81)		59.5 (39–75)	0.0005*
Sex	Male	n (%)		241 (59)		98 (68)	0.10 <sup>†</sup>
	Female	n (%)		168 (41)		47 (32)	
Performance status	0–1	n (%)		395 (97)		138 (95)	0.40 <sup>†</sup>
	2–3	n (%)		14 (3)		7 (5)	
Prior pancreatectomy	(+)	n (%)		66 (16)		16 (11)	0.24 <sup>†</sup>
Abdominal and/or back pain <sup>‡</sup>	(+)	n (%)		138 (34)		62 (43)	0.074 <sup>†</sup>
Diabetes mellitus	(+)	n (%)		171 (42)		46 (31)	0.037 <sup>†</sup>
Location of primary tumor	Uncus and head	n (%)		191 (47)		48 (33)	0.01 <sup>†</sup>
	Body or tail	n (%)		217 (53)		94 (65)	
Liver metastasis	(+)	n (%)		297 (73)		111 (77)	0.39 <sup>†</sup>
Lymph node metastasis	(+)	n (%)		124 (30)		49 (34)	0.44 <sup>†</sup>
Lung metastasis	(+)	n (%)		68 (17)		22 (15)	0.76 <sup>†</sup>
Peritoneal dissemination	(+)	n (%)		88 (22)		37 (26)	0.40 <sup>†</sup>
Pleural metastasis	(+)	n (%)		28 (7)		4 (3)	0.10 <sup>†</sup>
Bone metastasis	(+)	n (%)		8 (2)		2 (1)	0.92 <sup>†</sup>
Leukocytes count, /mL	(3900–6300) <sup>§</sup>	Median (range)		6100 (2100–35,500)		6800 (3400–18,000)	0.015*
Hemoglobin level, g/dL	(11.3–14.9) <sup>§</sup>	Median (range)		12.3 (6.7–16.1)		12.2 (8.6–15.9)	0.50*
Platelets count, /mL	(12.5–37.5) <sup>§</sup>	Median (range)		22.3 (9.2–57.4)		22.5 (9.5–47.1)	0.55*
Albumin level, g/dL	(3.7–5.2) <sup>§</sup>	Median (range)		3.7 (2.2–4.9)		3.7 (2.2–4.7)	0.50*
Total bilirubin level, mg/dL	(0.3–1.2) <sup>§</sup>	Median (range)		0.7 (0.2–3.1)		0.7 (0.3–3.2)	0.92*
AST level, IU/L	(13–33) <sup>§</sup>	Median (range)		27 (10–196)		26 (10–204)	0.46*
ALT level, IU/L	(6–27) <sup>§</sup>	Median (range)		29 (5–465)		28 (7–366)	0.90*
LDH level, IU/L	(119–229) <sup>§</sup>	Median (range)		188 (19–2311)		162 (15–2192)	0.001*
CRP level, mg/dL	(–0.1) <sup>§</sup>	Median (range)		0.6 (0.0–20.6)		0.8 (0–17.8)	0.15*
CEA level, ng/mL	(–5.0) <sup>§</sup>	Median (range)		6 (0.6–2090)		6.9 (0.4–9990)	0.55*
CA19-9 level, U/mL	(–37) <sup>§</sup>	Median (range)		1857 (1–1620,000)		3022 (1–1,857,600)	0.088*
Treatment		n (%)	GEM alone	302 (74)	Irinotecan	16 (11)	
		n (%)	GEM + S-1	41 (10)	Docetaxel	6 (4)	
		n (%)	GEM + 5-FU	27 (7)	S-1	29 (20)	
		n (%)	GEM + CDDP	39 (10)	UFT	22 (15)	
		n (%)			5-FU + CDDP	31 (21)	
		n (%)			MTX + 5-FU	41 (28)	
		n (%)					

\*Mann-Whitney *U* test.<sup>†</sup> $\chi^2$  test.<sup>‡</sup>Abdominal and/or back pain: treated with opioid.<sup>§</sup>Reference range.

CDDP indicates cisplatin; FU, fluorouracil; MTX, methotrexate.

obstructive jaundice before chemotherapy. All patients provided written informed consent before the start of treatment.

### Factors Analyzed

The following 24 variables were selected for analysis in this study based on the results of previous investigations<sup>12,13,15,17-23</sup> and/or our own clinical experience: (1) age, sex, prior pancreatectomy, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, abdominal and/or back pain treated with an opioid, diabetes mellitus, leukocyte count, hemoglobin level, platelet count, and serum level of albumin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), total bilirubin, CRP, as host-related variables, and (2) location of the primary tumor, liver metastasis, lymph node metastasis, lung metastasis, peritoneal dissemination, pleural metastasis, bone metastasis, serum level of carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9),

and CEA, as tumor-related variables. All data were obtained immediately before the start of systemic chemotherapy. Nodules more than 1 cm in diameter and/or a conspicuous volume of effusion in the abdominal or thoracic cavity observed by ultrasonography or computed tomography and cytologically proven malignant effusions were considered evidence of peritoneal dissemination or pleural metastasis in this study.

### Cases Used as a Basis for Validation of the Prognostic Index (Validation Set)

A data set from 145 patients who participated in clinical trials of anticancer agents other than GEM at the National Cancer Center Hospital between August 1991 and January 2004 was used to validate the prognostic index. The treatment regimens were docetaxel,<sup>24</sup> irinotecan,<sup>25</sup> S-1,<sup>26</sup> UFT,<sup>27</sup> 5-fluorouracil + cisplatin,<sup>28</sup> and methotrexate + 5-fluorouracil.<sup>29</sup>

TABLE 2. Univariate Analysis

Categorical Variables	Median Survival		Continuous Variables		
	Time, d	P		Coefficient ( $\beta$ )	P
Sex			Age, yr	-0.005	0.3542
Male	209		Leukocytes count, /mL	7.59	<0.0001
Female	188	0.3543			
Performance status			Hemoglobin level, g/dL	-1.59	<0.0001
0-1	207		Platelets count, /mL	0.021	0.001
2-3	102	0.138			
Prior pancreatectomy			Albumin, g/dL	-0.867	<0.0001
+	298		Total bilirubin level, mg/dL	-0.088	0.3902
-	191	<0.0001			
Abdominal and/or back pain*			AST level, IU/l	0.008	<0.0001
+	144		ALT level, IU/L	0.003	0.0095
-	238	<0.0001			
Diabetes mellitus			LDH level, U/L	0.003	<0.0001
+	201		CRP level, mg/dL	0.129	<0.0001
-	198	0.9802			
Location of primary tumor			CEA level, ng/mL	0.001	<0.0001
Uncus or head	200		CA19-9 level, U/mL	1.296	0.0004
Body or tail	204	0.9885			
Liver metastasis					
+	186				
-	243	<0.0001			
Lymph node metastasis					
+	167				
-	219	0.0584			
Lung metastasis					
+	224				
-	196	0.5835			
Peritoneal dissemination					
+	156				
-	219	0.0063			
Pleural metastasis					
+	198				
-	200	0.5435			
Bone metastasis					
+	113				
-	204	0.0336			

\*Abdominal and/or back pain: treated with an opioid.

## Statistical Analysis

Survival rates were calculated by the method of Kaplan and Meier.<sup>30</sup> All deaths regardless of cause were considered events. The stratified log-rank test was used to compare survival curves, and censored data were taken into account.<sup>31</sup>

## Univariate Analysis

A univariate analysis was conducted to select candidate factors to adopt in the multivariable analysis. For categorical data, factors were divided into 2 categories, and the log-rank test was applied. Because dichotomizing continuous variable data, such as the serum biochemical and hematological data, by using arbitrary cutoff points might have resulted in major biases, we used the Cox proportional hazards model, which enables selection of candidate factors without dichotomization.<sup>32,33</sup> Differences with a  $P < 0.01$  were considered significant.

## Multivariate Analysis

The variables identified as having prognostic significance in the univariate analyses were included in the subsequent multivariate analysis. To construct a simple and practical prognostic index for routine clinical use, all factors were divided into 2 categories. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the optimum cutoff value to maximize both the sensitivity and the specificity of continuous variables. Each ROC curve was constructed as a predictor of death at 6.6 months, which was the median survival time of the cases in the construction set. The Cox proportional hazards model was used to identify the variables that made the most significant contribution to survival. Differences with a  $P < 0.01$  were considered significant. All  $P$  values were 2 sided. All analyses were performed by using Dr SPSS statistical software (SPSS Inc, Chicago, Ill).

The numbers of risk factors present were used to construct the prognostic index. Patients were stratified into 3 risk groups on the basis of the number of risk factors present.

## RESULTS

### Patient Characteristics

There were 241 men and 168 women in the construction set. Their median age was 64 years (range, 21–81 years), and

the performance status of 395 patients was 0 to 1. Liver metastasis had been diagnosed in 297 patients, and peritoneal dissemination had been diagnosed in 88 patients (Table 1). The treatment regimens were GEM alone in 302 patients, GEM + cisplatin, 39, GEM + 5-fluorouracil, 27, and GEM + S-1, 41.

## Survival

As of the date of the survival analysis, 404 patients had died, and the median survival time and 1-year survival rate were 6.6 months and 22%, respectively.

## Univariate Analysis

The following 14 of the 24 pretreatment variables evaluated were identified as significantly associated with shorter survival time (Table 2): absence of prior pancreatectomy ( $P < 0.0001$ ), presence of abdominal and/or back pain treated with an opioid ( $P < 0.0001$ ), presence of liver metastasis ( $P < 0.0001$ ), presence of peritoneal dissemination ( $P = 0.0063$ ), elevated leukocyte count ( $P < 0.0001$ ), elevated platelet count ( $P = 0.001$ ), elevated serum AST level ( $P < 0.0001$ ), elevated serum ALT level ( $P < 0.0095$ ), elevated serum LDH level ( $P < 0.0001$ ), elevated serum CRP level ( $P < 0.0001$ ), elevated serum CA19-9 level ( $P = 0.0004$ ), elevated serum CEA level ( $P < 0.0001$ ), low hemoglobin level ( $P < 0.0001$ ), and low serum albumin level ( $P < 0.0001$ ).

## Multivariate Analysis

The 14 variables found to be of prognostic significance in the univariate analysis were included in the subsequent multivariate Cox regression model. Receiver operating characteristic curve analysis was used to determine the cutoff point for continuous variables. Finally, to simplify the prognostic index, some cutoff values were approximated, thus: leukocyte count, from 7200/mL to 7000/mL; hemoglobin level, from 11.9 to 12 g/dL; platelet count, from  $27.8 \times 10^4/\mu\text{L}$  to  $28 \times 10^4/\mu\text{L}$ ; serum CRP level, from 0.9 to 1.0 mg/dL; serum CA19-9 level, from 3414 to 3000 U/mL; and serum CEA level, from 6.7 to 7 ng/mL. Originally simple values, such as serum albumin level (3.7 g/dL), serum AST level (22 IU/L), serum ALT level (28 IU/L), and serum LDH level (190U/L) were not approximated. Only 4 of the previously mentioned factors, presence of abdominal and/or back pain treated with an opioid ( $P < 0.0001$ ), presence of liver

TABLE 3. Multivariate Analysis

		Coefficient ( $\beta$ )	Hazards Ratio	99%CI	$P$
Prior pancreatectomy	–	0.297	1.346	0.906–2.000	0.530
Abdominal and/or back pain*	+	0.526	1.692	1.262–2.271	<0.0001
Liver metastasis	+	0.353	1.423	1.015–1.995	0.0071
Peritoneal dissemination	+	0.563	1.756	1.238–2.492	<0.0001
Leukocyte count	>7000 (/ $\mu\text{L}$ )	0.058	1.060	0.775–1.449	0.6313
Hemoglobin level	<12 (g/dL)	0.244	1.277	0.949–1.717	0.0337
Platelet count	>28 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	0.269	1.309	0.954–1.796	0.0285
Albumin level	<3.7 (g/dL)	0.124	1.132	0.841–1.523	0.2826
AST level	>22 (IU/L)	0.078	1.081	0.731–1.599	0.6089
ALT level	>28 (IU/L)	0.212	1.236	0.858–1.781	0.1352
LDH level	>190 (U/L)	0.259	1.295	0.951–1.764	0.0309
CRP level	>1 (mg/dL)	0.432	1.540	1.117–2.124	0.0005
CEA level	>7 (U/mL)	0.205	1.227	0.924–1.631	0.0634
CA19-9 level	>3000 (ng/mL)	0.101	1.106	0.825–1.482	0.3762

CI indicates confidence interval.

\*Abdominal and/or back pain: treated with an opioid.

**TABLE 4.** Prognostic Index of Patients With Metastatic PC Receiving Systemic Chemotherapy

Risk Factors	
• Abdominal and/or back pain treated with an opioid	Present
• Liver metastasis	Present
• Peritoneal dissemination	Present
• Serum CRP level	>1 (mg/dL)
Risk groups	
No. risk factors	
0	Low risk
1–2	Intermediate risk
3–4	High risk

metastasis ( $P = 0.008$ ), presence of peritoneal dissemination ( $P < 0.0001$ ), and elevation of the serum CRP level to greater than 1.0 mg/dL ( $P < 0.0007$ ), were identified as independent prognostic factors (Table 3).

**Risk Groups Based on the Regression Model**

To be able to apply the indicated prognostic factors to clinical routine use, patients were stratified into 3 risk groups according to their number of the negative prognostic factors (Table 4): a low-risk group of 47 patients with 0 risk factors, an intermediate-risk group of 276 patients with 1 to 2 risk factors, and a high-risk group of 86 patients with 3 to 4 risk factors. The survival curves of these groups are shown in Figure 1. There were significant differences between survival time in the 3 groups (median survival time: low-risk group, 11.0 months; intermediate-risk group, 7.3 months; and high-risk group, 3.2 months;  $P = 0.0001$  for the difference between the low- and intermediate-risk groups and  $P < 0.0001$  for the difference between the intermediate- and high-risk groups).

**Validation of the Prognostic Index**

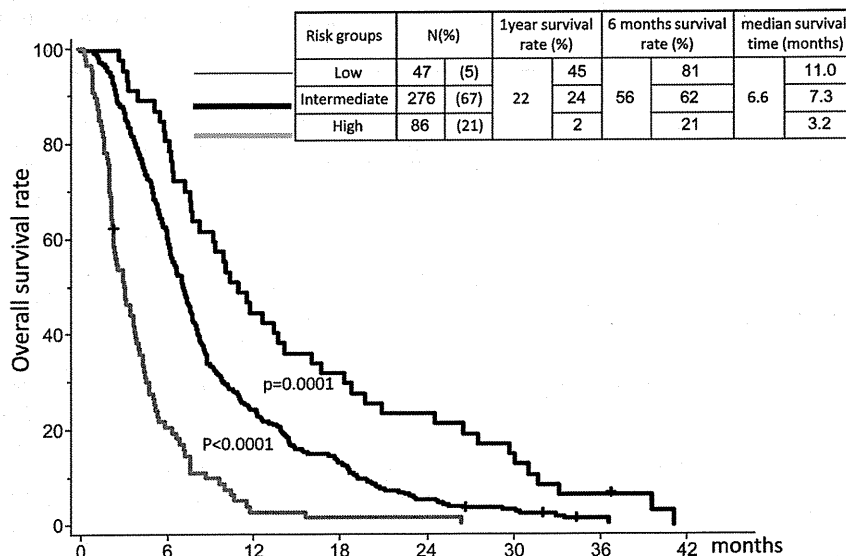
The prognostic index was applied to each of the 145 cases used for validation. The patient’s characteristics were similar

to those of the cases in the construction set (Table 1), but the proportion of patients with diabetes mellitus and the proportion of patients whose primary tumor was in the uncus or the head were lower in the validation set. In addition, median age was younger, the median leukocyte count was higher, and the LDH value was lower in the validation set than those in the construction set. Of the 145 patients in the validation set, 141 had died. The median survival time of the 145 patients was 4.8 months, and their 1-year survival rate was 12%. We calculated the prognostic index of the 145 patients and then stratified them into 3 risk groups as described previously and compared the distribution of survival times among the 3 risk groups. Figure 2 shows a comparison of the survival curves of the 3 risk groups. There were significant differences in survival time among the 3 groups (median survival time: low-risk group, 8.6 months; intermediate-risk group, 5.2 months; and high-risk group, 2.3 months;  $P = 0.03$  for the difference between the low- and intermediate-risk groups and  $P < 0.0001$  for the difference between the intermediate- and high-risk groups).

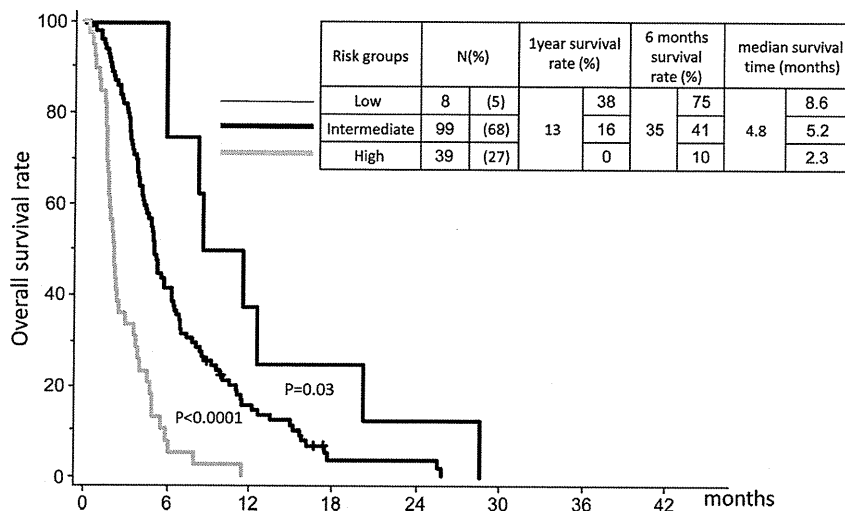
**DISCUSSION**

In this study, we attempted to identify prognostic factors in patients with metastatic PC who had received systemic chemotherapy, and 14 of the 24 potential prognostic factors assessed were identified as significant predictors of survival by the univariate analysis. However, only 4 factors, abdominal and/or back pain treated with an opioid, peritoneal dissemination, liver metastasis, and elevated serum CRP level, were found to have independent prognostic value by the multivariate analysis.

Abdominal and/or back pain is one of the most common symptoms of PC patients. Previous studies have shown correlations between pancreatic tumor size, invasion of the anterior pancreatic capsule, and lymph node metastasis and the pain intensity of patients with operable tumors.<sup>23,34</sup> Several studies have also shown a significant impact of preoperative pain has on the outcome after resection.<sup>34–36</sup> However, the pain of patients with unresectable, more advanced PC may be attributable to invasion of the retroperitoneum or extrapancreatic nerve plexus



**FIGURE 1.** Comparison of the survival curves of patients who have received GEM-containing systemic chemotherapy and stratified into 3 risk groups according to the prognostic index. There was a significant difference in survival between the low- and intermediate-risk groups ( $P = 0.0001$ ) and between the intermediate- and high-risk groups ( $P < 0.0001$ ).  $P$  values were calculated by the log-rank test.



**FIGURE 2.** Comparison of the survival curves of patients used for validation stratified into 3 risk groups according to the prognostic index. There was a significant difference in survival between the low- and intermediate-risk groups ( $P = 0.03$ ) and between the intermediate- and high-risk groups ( $P < 0.0001$ ).  $P$  values were calculated by the log-rank test.

because such advanced tumors sometimes destroy nerves more extensively than resectable tumors.

Peritoneal dissemination<sup>37,38</sup> and liver metastasis<sup>39-41</sup> have long been considered to tend to result in a fatal clinical course. Patients with peritoneal dissemination exhibit the clinical manifestations of bowel obstruction, ascites, and abdominal pain. Such complications often cause malnutrition and general deterioration. Patients with liver metastasis often have jaundice or lapse into a hepatic coma. Moreover, the dose and the schedule of chemotherapy sometimes have to be modified for patients with peritoneal dissemination or liver dysfunction because the adverse effects of chemotherapy are more severe in such patients. A previous study found that peritoneal dissemination predicts limited the effectiveness of chemotherapy in advanced PC.<sup>42</sup>

An elevated CRP level<sup>13,16</sup> has been demonstrated to be of prognostic significance in patients with PC and a variety of other gastrointestinal neoplasms.<sup>43-45</sup> Proinflammatory cytokines, including interleukin 6, are key signals in promoting hepatic CRP production, and there is evidence that they play a role in the genesis of cancer-associated cachexia,<sup>46-48</sup> which shortens the survival time of patients with metastatic PC.

Although previous studies have shown that performance status is one of the most important prognostic factors in patients with advanced PC,<sup>13,49,50</sup> it was not identified as a significant predictor of survival in this study. One of the main reasons for not having identified it as a significant predictor may be that proportion of patients with a performance status of 2 to 3 was extremely small in this study, only 3%.

Many models for clinical outcome prediction have been described in the medical literature, but most never find their way into clinical practice. One reason for their failure to be adopted in clinical practice may be that they have not been validated by external data and therefore lack universality and credibility. To our knowledge, this is the first report of not only construction but also validation of a practical prognostic index for patients with metastatic PC.

Some of the factors assessed in this study were continuous variables, and continuous variables are often converted into categorical variables by grouping the values into 2 or more categories. However, there is also the risk of major bias when the choice of the cutoff value is data driven, and the use of different cutoff points across multiple studies hinders direct

comparisons. Dichotomizing continuous variables, on the other hand, is a reasonable method of constructing simple and practical tools for routine clinical use. To achieve a balance between convenience and credibility, we applied the Cox regression model to continuous variables in the univariate analysis to select candidates for the multivariable analysis. We then identified objective cutoff values by ROC curve analysis for the candidates, divided continuous variables into 2 categories, and applied the multivariate analysis.

Because we used a data set of patients treated with a GEM-containing regimen to construct the prognostic index and a data set of patients treated with anticancer agents other than GEM to validate it, this prognostic index may be helpful in designing clinical trials of systemic chemotherapy even if the investigational regimen does not contain GEM.

In conclusion, the presence of abdominal and/or back pain treated with an opioid, peritoneal dissemination, liver metastasis, and serum CRP elevation to 1.0 mg/dL or greater were identified as significant prognostic factors in patients with metastatic PC who had received systemic chemotherapy. Accurate prediction of survival may be achieved by applying a prognostic index incorporating these 4 factors. This index facilitates stratification of patients with metastatic PC into 3 risk groups. Our index is expected to be useful for selecting treatment strategies; patients with an extremely poor prognosis could be offered supportive care alone or more conservative treatment. Furthermore, it is also expected to be useful for designing future clinical trials for patients with metastatic PC.

## REFERENCES

- Hawes RH, Xiong Q, Waxman I, et al. A multispecialty approach to the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):17-31.
- Wolff RA, Chiao P, Lenzi R, et al. Current approaches and future strategies for pancreatic carcinoma. *Invest New Drugs.* 2000;18(1):43-56.
- Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol.* 1996;7(4):347-353.
- 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.* 1997;15(6):2403-2413.

5. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1960–1966.
6. 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*. 2002;20(15):3270–3275.
7. Johnson CD, Puntis M, Davidson N, et al. Randomized, dose-finding phase III study of lithium gamelotene in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2001;88(5):662–668.
8. Maisey N, Chau I, Cunningham D, et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3130–3136.
9. Katz A, Hanlon A, Lanciano R, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with carcinoma of the pancreas treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(2):393–396.
10. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, et al. Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(19):253–259.
11. Tanaka T, Ikeda M, Okusaka T, et al. Prognostic factors in Japanese patients with advanced pancreatic cancer treated with single-agent gemcitabine as first-line therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(11):755–761.
12. Tian F, Appert HE, Myles J, et al. Prognostic value of serum CA 19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg*. 1992;215(4):350–355.
13. Ueno H, Okada S, Okusaka T, et al. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology*. 2000;59(4):296–301.
14. Ziske C, Schlie C, Gorschluter M, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer*. 2003;89(8):1413–1417.
15. Falconer JS, Fearon KC, Ross JA, et al. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer*. 1995;75(8):2077–2082.
16. Engelken FJ, Bettschart V, Rahman MQ, et al. Prognostic factors in the palliation of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(4):368–373.
17. Ishii H, Okada S, Nose H, et al. Prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer treated with systemic chemotherapy. *Pancreas*. 1996;12(3):267–271.
18. Kalsner MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer*. 1985;56(2):397–402.
19. Kellokumpu-Lehtinen P, Huovinen R, Tuominen J. Pancreatic cancer. Evaluation of prognostic factors and treatment results. *Acta Oncol*. 1989;28(4):481–484.
20. Compton CC, Mulvihill SJ. Prognostic factors in pancreatic carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 1997;6(3):533–554.
21. Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH, et al. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA 19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol*. 1988;6(3):462–468.
22. Cubiella J, Castells A, Fondevila C, et al. Prognostic factors in nonresectable pancreatic adenocarcinoma: a rationale to design therapeutic trials. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1271–1278.
23. Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, et al. Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy. *Cancer*. 2001;91(3):490–495.
24. Okada S, Sakata Y, Matsuno S, et al. Phase II study of docetaxel in patients with metastatic pancreatic cancer: a Japanese cooperative study. Cooperative Group of Docetaxel for Pancreatic Cancer in Japan. *Br J Cancer*. 1999;80(3–4):438–443.
25. Ueno H, Okusaka T, Funakoshi A, et al. A phase II study of weekly irinotecan as first-line therapy for patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;59(4):447–454.
26. Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al. A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;61(4):615–621.
27. Ueno H, Okada S, Okusaka T, et al. Phase II study of uracil-tegafur in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology*. 2002;62(3):223–227.
28. Yonemori K, Okusaka T, Ueno H, et al. FP therapy for controlling malignant ascites in advanced pancreatic cancer patients. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(80):2383–2386.
29. Ikeda M, Okada S, Ueno H, et al. A phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil in metastatic pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(33):862–865.
30. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457–481.
31. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer*. 1977;35(1):1–39.
32. Cox D. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B*. 1972;34:187–200.
33. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:163–170.
34. Fitzgerald PJ. The pathology of pancreatic cancer and its possible relationship to pain. *J Pain Symptom Manage*. 1988;3(4):171–175.
35. Kelsen DP, Portenoy R, Thaler H, et al. Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma. *Surgery*. 1997;122(1):53–59.
36. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, et al. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas*. 2004;28(2):160–165.
37. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989;63(2):364–367.
38. Fujino Y, Suzuki Y, Ajiki T, et al. Predicting factors for survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a management guideline. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(49):250–253.
39. Madeira I, Terris B, Voss M, et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. *Gut*. 1998;43(3):422–427.
40. Ryan L, Kramar A, Borden E. Prognostic factors in metastatic melanoma. *Cancer*. 1993;71(10):2995–3005.
41. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2401–2408.
42. Fujishiro M, Okada S, Ueno H, et al. Predictive factors for tumor response to chemotherapy in patients with pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(36):1744–1746.
43. Nozoe T, Matsumata T, Sugimachi K. Serum level of C-reactive protein may be a marker for proliferation of esophageal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(36):1622–1623.
44. Nozoe T, Saeki H, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of prognosis in esophageal carcinoma. *Am J Surg*. 2001;182(2):197–201.
45. O’Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Prognostic factors in advanced gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer*. 2000;37(1):36–40.
46. Okada S, Okusaka T, Ishii H, et al. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1998;28(1):12–15.
47. Strassmann G, Fong M, Kenney JS, et al. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest*. 1992;89(5):1681–1684.
48. Geiger T, Andus T, Klappproth J, et al. Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 in vivo. *Eur J Immunol*. 1988;18(5):717–721.
49. Marechal R, Demols A, Gay F, et al. Prognostic factors and prognostic index for chemo-naïve and gemcitabine-refractory patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology*. 2007;73(1–2):41–51.
50. Sawaki A, Kanemitsu Y, Mizuno N, et al. Practical prognostic index for patients with metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(8 Pt 1):1292–1297.



インフォームド"コンセント  
のための  
図説シリーズ

# 肺がん

改訂4版

西條 長宏

近畿大学医学部腫瘍内科特任教授

編

加藤 治文

新座志木中央総合病院名誉院長

国際医療福祉大学大学院教授

東京医科大学名誉教授

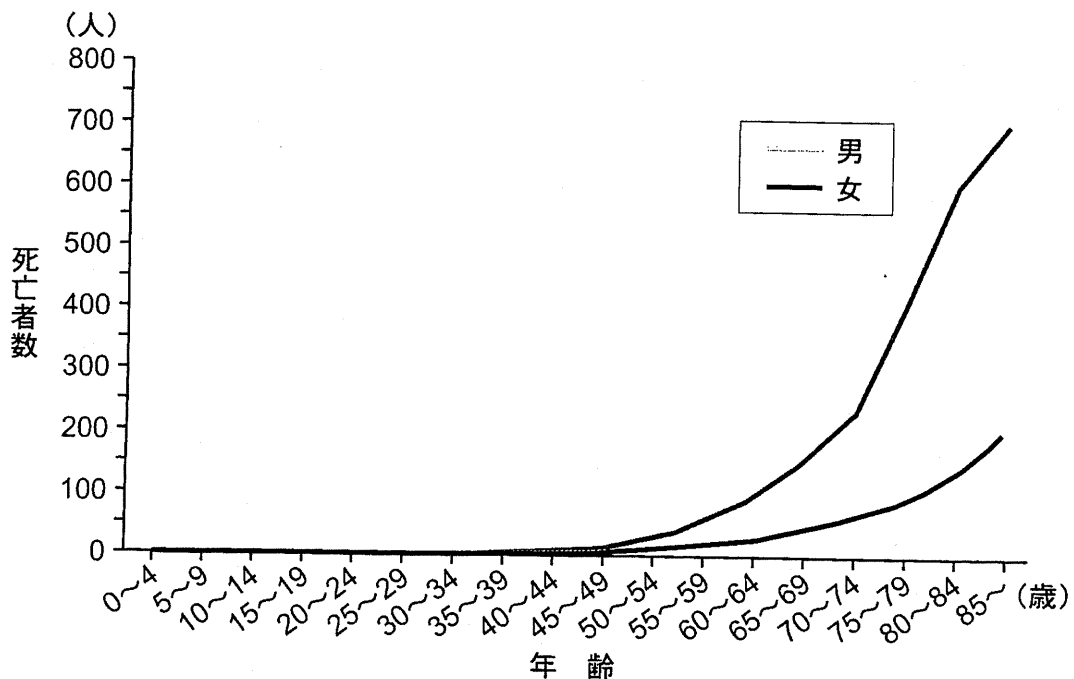
⑧ 医薬ジャーナル社

## 2. 肺がんとは

### 肺がんになりやすい年齢・性

年齢別にみると40歳代後半から肺がんの罹患率および死亡率が増加し始め、高齢になるほど高くなります。高齢者の占める割合は極端に高く、50歳代と70歳代の割合を比較すると70歳代の死亡率が5～7倍高くなります。近年の肺がん死亡率の急激な上昇は、わが国の急激な高齢化現象によってもたらされており、団塊の世代が高齢化しつつある間は肺がんの罹患率・死亡率はしばらくの間増加傾向をたどると考えられます。高齢化が落ち着けば、肺がんの死亡率の増加は抑制されるでしょう。

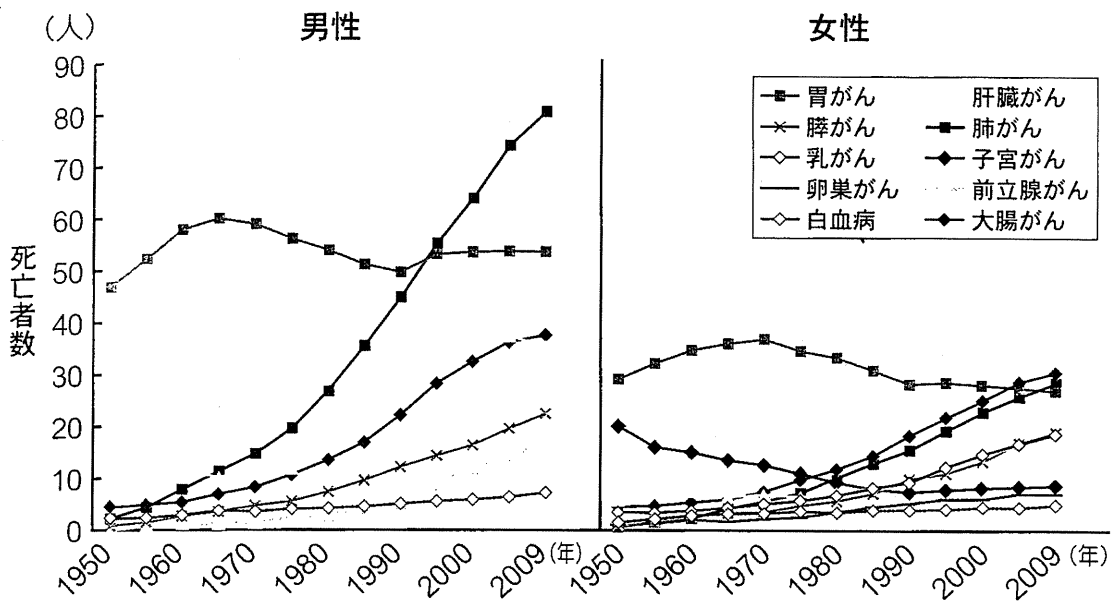
性別では、胃がん・大腸がんと同様に肺がんの死亡率は男性が高いです。



肺がんの年齢階級別死亡率 (2009年, 対人口10万人)

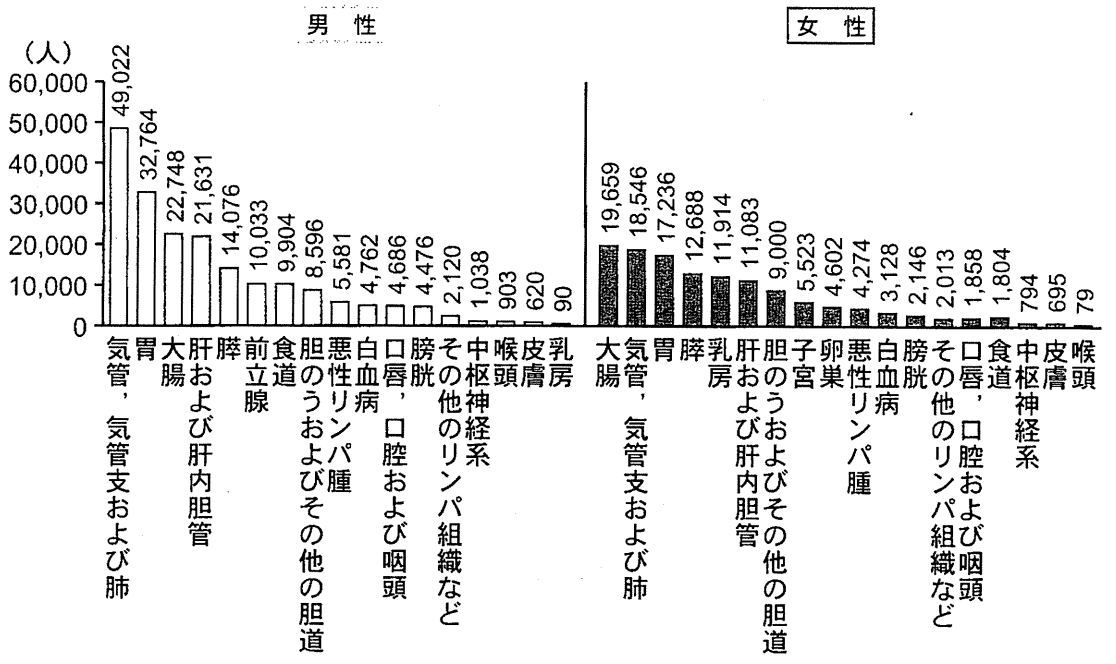
(独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター資料より筆者作成)





**主な部位別がん死亡率の推移 (対人口 10 万人)**

肺がんは気管，気管支のがんを，子宮がんは子宮頸がんを含む。大腸がんは結腸がんと直腸 S 状結腸移行部がんおよび直腸がんの計。2009 年は年計 (複数)。  
 (厚生労働省「人口動態統計」を基に筆者作成)



**がんの部位別にみた性別死亡数 (2009 年)**

子宮がんは子宮頸がんを含む。大腸がんは結腸がんと直腸 S 状結腸移行部がんおよび直腸がんの計。2009 年の年計 (複数)。  
 (厚生労働省「人口動態統計」を基に筆者作成)

## 肺がんの分類

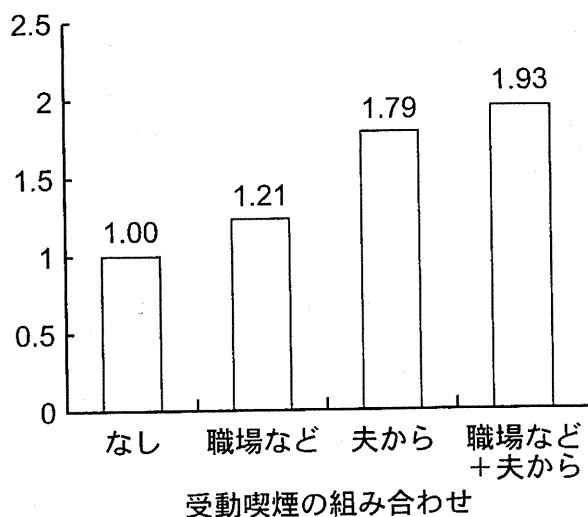
肺がんは、大きく分けて小細胞肺がんと非小細胞肺がんに分けられています。

小細胞肺がんは発育速度が速く、多くの場合、検診などで発見されることはありません。そのため、小細胞肺がんは手術の対象にならないことがほとんどです。

非小細胞肺がんは発育速度が比較的ゆっくりであるため、検診で発見されることがしばしばあります。肺がんの90%は非小細胞肺がんです。非小細胞肺がんは、さらにいくつかのタイプに分類されますが、その中で最も多いのが腺がん、2番目に多いのが扁平上皮がんです。その他のがんは比較的稀です。

## 肺がんの原因

肺がんの一番の原因は喫煙です。特に、喫煙開始年齢が低いと罹患する率が高くなると言われています。ただし、肺がんの組織型分類によって喫煙との関連の大きさが違ってきます。小細胞肺がんと扁平上皮がんでは喫煙との因果関係が極めて高く、腺がんでは喫煙との関連はやや少ないと言われており、非喫煙者でも腺がんになる方がいます。タバコは、自分で吸わなくても周りにいる人が喫煙していると肺がんになる確率が、そうでない人に比べて20～30%高くなると言われています。その他の肺がんの原因としては、大気汚染やアスベストなどが肺がんの原因物質として挙げられています。



夫の受動喫煙と家庭以外での受動喫煙とタバコを吸わない女性の肺腺がんリスク

## 肺がんの病期分類と治療

肺がんは、肺の中に留まっていれば手術の対象となります。肺門部や縦隔のリンパ節に転移している場合は、手術をしても再発の可能性が高いとされています。リンパ節に転移がなければ60～80%が手術で治癒しますが、転移があると再発する頻度は高くなります。放射線治療でも肺にのみ限局していれば治癒する可能性があります。一般的には手術可能であれば手術で取り切ってしまうほうが望ましいと考えられています。

リンパ節の転移の度合いなどで進行度合いを表す病期が分類されています。大まかには、リンパ節転移がないものを病期Ⅰ、肺門部へのリンパ節転移のみのものを病期Ⅱと言ひ、ここまでは手術の良い適応になります。縦隔部へのリンパ節転移のあるものを病期Ⅲと言ひ、原則的に放射線治療が採用されますが、選択肢が多様であり議論のあるところでは。遠隔転移のあるものを病期Ⅳと言ひ、手術はできません。

術後に再発することもしばしばですが、2年以内に再発が判明することが多く、再発部位はリンパ節・肺・骨・脳・肝臓・副腎に多くみられます。

## 肺がんの死亡率

がんの種類別に罹患する人数を比較すると、男性では胃がん・大腸がんが続いて肺がんは3番目に多く、女性では乳がん・大腸がん・胃がんが続いて4番目に多く罹患します。がん罹患したとしても、胃がん・大腸がん・乳がんは肺がんよりも治りやすいため、がんの死亡数としては男性では肺がんが死亡のトップであり、女性では大腸がんについて2番目です。

臓器別にみたがんの生存率は、胃がん57%、大腸がん59%、乳がん76%ですが、肺がんは19%しか生き残れません。

この最大の理由は、胃がん・大腸がんは発見時に手術不能であるⅣ期症例が15%前後、乳がんが4%であるのと比べ、肺がんでは約30%を占めるためです。これは、肺がんが比較的無症状のうちに進行することを意味しています。また、完全切除された症例でも、肺がんは他のがんよりも遠隔転移しやすい性質を持っているからです。

各臓器がんの生存率

罹患部	罹患数(人) (2005年)	死亡数(人) (2009年)	生存割合(%) (100 - 死亡数 / 罹患数)
胃	117,137	50,017	57
大腸	104,734	42,800	59
肝臓	42,194	32,725	22
乳腺	50,695	11,918	76
肺	83,881	67,583	19

(がん情報センターの統計データを引用改変)

(多田 弘人)

2008-2009

# EBM

## 呼吸器疾患 の治療

東京女子医科大学教授

東京医科歯科大学教授

帝京大学教授

東海大学教授

永井厚志  
吉澤靖  
大田健  
江口研二



中外医学社

Evidence Based Respiratory Disease

## 1. 非小細胞肺癌—補助療法の考え方は？

## 1 序論

根治術が行われた非小細胞肺癌は、遠隔転移で再発することが多い。そのため補助化学療法に対する期待は大きい。しかし、過去の補助化学療法に対する比較試験で明らかなエビデンスを構築することは長い間できなかった。最近になっていくつかの比較試験が報告され、術後補助化学療法が有用であるとされるようになった。しかし、本邦で追試されたわけではなくその効果については現在のところ Grade B とされている。

## 2 指針

根治術が行われた stage IB-III A で主要臓器機能が保たれている場合には、術後補助化学療法を行うようすすめることが望ましい。

## 3 エビデンス

- 1] Arriagada R, et al; The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (N Engl J Med. 2004; 350(4): 351-60)<sup>1)</sup>

目的: メタアナリシスでは cisplatin を含む術後化学療法が有効である可能性が示唆されたが、症例数が不足していたために証明することができなかった。それを大規模比較試験によって術後補助化学療法が有効であるかどうかを証明すること。

対象: 完全切除が行われた非小細胞肺癌 stage I-III A で 75 歳までの症例。

方法: 無作為比較試験。ビンカルカロイドまたは etoposide に加えて、cisplatin をトータルで 300 ~ 400mg/m<sup>2</sup> を併用するいくつかのレジメンの中から各施設があらかじめ選択した治療法を術後に行った群と切除単独群と比較する。

結果: 1,867 人が登録された。cisplatin が 240mg/m<sup>2</sup> 以上投与された割合は 73.8% で、治療関連死亡を 0.8% 認めた。観察に期間の中央値は 56 カ月で、5 年生存率は切除単独群で 40.4%、治療群で 44.5% であり、治療群の方が有意に良好であった (hazard ratio 0.86, 95% CI 0.76 ~ 0.98)。5 年の無再発生存についても 39.4%、34.3% で治療群の方が良好であった (hazard ratio 0.83, 95% CI 0.74 ~ 0.94)。

- 2] Winton T, et al (N Engl J Med. 2005; 352(25): 2589-97)<sup>2)</sup>

目的: 従来の抗癌剤治療よりも優れた効果がある新規抗癌剤の vinorelbine と cisplatin を併用した術後化学療法の有効性を証明すること。

対象: 完全切除が行われた非小細胞肺癌のうち heterogeneity が少ないと考えられる stage IB-II, 年齢は 18 歳以上。

方法: 無作為比較試験. 術後に cisplatin 50mg/m<sup>2</sup> を day1 & 8, 4 週毎に 4 コース行い, vinorelbine 25mg/m<sup>2</sup> を週 1 回 16 週間投与する群と切除単独群を比較する.

結果: 482 人が登録された. 病期は 45% が IB 期で, 55% が II 期であった. 観察期間の中央値は 5.1 年 (1.5 ~ 9.3 年) であった. 4 コース投与された割合は 48% で, 治療関連死亡は 0.8% に認めた. 5 年生存率は治療群, 切除単独群でそれぞれ 69%, 54% で治療群が良好であった (hazard ratio 0.69, p = 0.04). 無再発生存期間の hazard ratio は 0.6, p = 0.03 であった. Subset analysis をすると, stage II では治療群の予後が切除単独群よりも良好であったが, stage IB では両群間に差を認めなかった.

3] Douillard JY, et al (Lancet Oncol. 2006; 7(9): 719-27)<sup>3)</sup>

目的: vinorelbine と cisplatin の併用を術後に行うことが術後の予後を改善するかどうかを検証することである.

対象: 完全切除が行われた非小細胞肺癌で stage IB-III A, 75 歳以下.

方法: 無作為比較試験. 化学療法は vinorelbine 30mg/m<sup>2</sup> を毎週, cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> を 4 週毎に 4 コース行う. 術後の放射線治療を行うかどうかについては randomization 前に施設により判断することとした. 放射線治療の方法は 2Gy/fraction で 45 ~ 60Gy として, 化学療法終了後 2 週間, または切除単独群では random 化後 2 週間で開始することとした.

結果: 407 人が化学療法群に割り当てられ, 431 人が切除単独に割り当てられた. 407 人のうち 368 人だけが化学療法を受けた. 21 人が治療拒否であった. 治療群に割り当てられた中で 1 コース以上投与されたのは 90% で, 4 コース行われたのは 49% であった. 化学療法による治療関連死亡は 2% であった. 観察期間の中央値は 77 カ月 (43 ~ 116) であった. 生存期間の中央値は治療群で 65.7 カ月, 切除単独群で 43.7 カ月で hazard ratio 0.80, p = 0.017 と, 治療群の方が良好であった. Subset analysis では stage IB で hazard ratio 1.10, stage II では同じく 0.71, stage III A では 0.69 であった.

4] Kato H, et al (N Engl J Med. 2004; 350(17): 1713-21)<sup>4)</sup>

目的: stage I の腺癌において UFT が術後成績を改善するかどうかを検証する.

対象: 完全切除が行われた stage I の腺癌.

方法: 無作為比較試験. 化学療法は UFT 250mg/m<sup>2</sup> を 2 年間投与と切除単独を比較する.

結果: 999 例が登録された. 登録期間はほぼ 3 年間で, 観察期間の中央値は 73 カ月であった. 5 年生存率は治療群で 88%, 切除単独群で 85% であった. T 因子による subset 解析をすると, T1 症例では両群間に差を認めなかったが T2 症例の 5 年生存率は治療群で 85%, 切除単独群で 74% であり有意に UFT 投与群の生存が上回っていた.

#### 4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

以上の試験を中心にして2006年のASCOでPignonらは1995年以降に報告されたcisplatin basedの術後化学療法についてメタアナリシスを行った(表1)。その結果、病期がIAではむしろ有害であるが病期がII~III Aでは明らかに術後化学療法が予後を改善していることを報告した。これらの結果から欧米では完全切除されたstage II~III Aの患者については非小細胞肺癌に対してcisplatinを用いた術後化学療法を行うことは標準治療であると考えられるようになった。これらに治療を行うことによって、1~2%の治療関連死亡が起こりうるとされているが、本邦で同様の治療を行った場合の治療関連死亡がどれほどのものとなるかについては不明である。cisplatinに併用する薬剤については第3世代抗癌剤とよばれるvinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, irinotecanのいずれを用いてもよいと考えられている。ただし、同時期に行われたstage IBを対象にcarboplatinとタキソールを用いた試験(CALGB9633)では補助化学療法の効果を示すことができなかった。その理由として、① events数の少ない病期を対象とした、② carboplatinがcisplatinよりも弱い、③症例数が少ない、等が考えられるが、現在のところ不明である。

一方、stage IB腺癌に対するUFT投与は有害事象も少なくhazard ratioも0.48と大きな差が生じている。この試験での問題点はstage IBと腺癌だけに限られていることである。UFT自体の抗腫瘍効果が少ないのに補助化学療法では有効であったことは従来の常識を越えるものと考えられる。

表1 LACEメタアナリシスによる病期別の化学療法の効果

pathological stage	death/entered cases	hazard ratio (95% CI)
IA	102/347	1.41 (0.96~2.09)
IB	509/1,371	0.92 (0.78~1.10)
II	880/1,616	0.83 (0.73~0.95)
III A	868/1,247	0.83 (0.73~0.95)

#### 5 本邦の患者に適応する際の注意点

本邦でのcisplatin + vinorelbineの推奨用量は欧米のものより少ないので、本邦で術後に投与する場合には日本の推奨用量に減量する必要がある。術後化学療法を行う対象は年齢に制限をかけていないようにみえるが、これらの試験で投与された症例の平均年齢は60歳前後であることを銘記すべきである。

#### 6 コメント

術後に化学療法を行うことが予後を改善することはおそらく間違いがないものと考えられるが、どういった薬剤をどのような用量用法を用いることが有効であるかについては今後検討すべきであろう。しかし、現在分子標的薬剤の出現などによって膨大な選択肢が拡がっているために、地道な比較試験はほぼ成立しない。術後であるというシチュエーションを考えると、

安全性を考慮に入れ、化学療法にある程度習熟した医師による投与が行われるべきである。

■文献■

- 1) Arriagada R, et al; The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(4): 351-60.
- 2) Winton T, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352(25): 2589-97.
- 3) Douillard JY, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association[ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7(9): 719-27.
- 4) Kato H, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 2004; 350(17): 1713-21.

〈多田弘人〉



インフォームド「コンセント」  
のための  
図説シリーズ

# 肺がん 抗悪性腫瘍薬

改訂版

西條 長宏 編

近畿大学医学部腫瘍内科特任教授

Ⓜ 医薬ジャーナル社

### Ⅲ. 小細胞肺癌

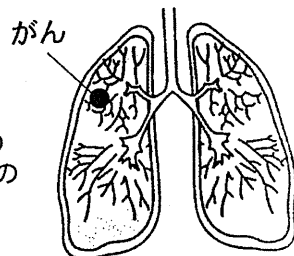
## 4. 術前・術後の化学療法

肺癌は組織の型によって、90%を占める非小細胞肺癌と、10%程度の小細胞肺癌に大きく分けられます。小細胞肺癌は非小細胞肺癌と比較して、抗がん薬への感受性が高い（抗がん薬の効果が高い）一方、進展が早く悪性度が高い腫瘍であり、その治療方針は両者で大きく異なります。

小細胞肺癌では、がんの進展が片側の胸（対側の鎖骨上窩リンパ節まで含む）にとどまっているものを限局型、それ以上進展しているものを進展型と分けます。限局型小細胞肺癌は化学放射線療法が標準治療とされていますが、このなかでも比較的早期の段階の臨床病期Ⅰ期については手術療法を含む治療法が推奨されています。しかし、小細胞肺癌は肺癌全体の10%に過ぎず、そのなかでも手術適応となる患者さんはごくわずかしかいません。このため、早期の小細胞肺癌の治療法に関する検討はまだ十分に進んでいないのが現状です。

#### 臨床病期Ⅰ期

周囲のリンパ節への転移や、他の臓器への進展がない



手術適応となる小細胞肺癌

### ■ 小細胞肺癌の手術成績と術後補助化学療法

臨床病期Ⅰ期（一部Ⅱ期を含む）の限局型小細胞肺癌の手術成績は、5年生存率で12～35%と、非小細胞肺癌と比較すると芳しくありません。がんの術後再発は、目に見えないような病変の遺残や、術前の検査では発見できなかった微小転移巣が原因ですが、手術を行った小細胞肺癌の芳しくない治療成績から、多くの患者さんでこのような微小遺残病変があると考えられます。

そこで、小細胞肺癌の“高い抗がん薬感受性”を期待して、体力が十分にある患者さんに対しては、術後の再発予防目的で抗がん薬治療を行うこと（術後補助化学療法といいます）が試みられ、5年生存率40～70%と良好な成績が報告されています（次頁表）。手術とそれに引き続く術後補助化学療法は、『肺癌診療ガイドライン』でも推奨されています。

小細胞肺癌術後補助化学療法の治療成績（過去の臨床試験の結果から）

代表研究者と研究グループ	発表年	患者数	化学療法内容	生存率		
				I 期	II 期	III 期
Karrer ら (米国と欧州の研究グループ)	1995 年	157 人	CAV 療法* <sup>1</sup> 8 コースほか	56%	29% (4 年生存率)	33%
Suzuki ら (日本の研究グループ)	2005 年	62 人	PE 療法* <sup>2</sup> 4 コース	76%	38% (5 年生存率)	40%

\*<sup>1</sup> CAV 療法：シクロホスファミド+ドキシソルピシン+ビンクリスチン

\*<sup>2</sup> PE 療法：シスプラチン+エトポシド

## 術後補助化学療法の種類と施行時期

どのタイミングでどの薬を用いて行うか、ということに関しては十分な検討がなされてはいません。一般的には、手術後体力が回復した2～3カ月目くらいから、小細胞肺癌に対する第一選択薬の一つである、シスプラチンとエトポシドを組み合わせた化学療法が行われます。他の治療法として、シスプラチンとイリノテカンを組み合わせた化学療法が行われることもあります。

手術終了後8～12週目から治療を開始します。用いる抗がん薬の種類により治療スケジュールは異なりますが、治療を4週間隔で2～4回行うのが一般的です。主な副作用は、嘔気、嘔吐、倦怠感、白血球減少、血小板減少などですが、個々の薬剤により副作用は変わります。

## 術前導入化学療法・術後胸部放射線照射

前述のごとく、手術可能な小細胞肺癌患者さんは少なく、術前導入化学療法や術後放射線照射の有用性の検討は、いまだ十分に行えていないのが現状です。残念ながら、十分な確からしさを持った知見はまだありません。その他、分からないこと、詳細は主治医にお聞きください。

(中嶋 隆・多田 弘人)

