

## Role of chemotherapy in treatments for biliary tract cancer

Junji Furuse · Akiyoshi Kasuga · Atsuko Takasu ·  
Hiroshi Kitamura · Fumio Nagashima

Published online: 29 March 2012

© Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Springer 2012

**Abstract** The purpose of chemotherapy in patients with advanced solid cancers, including biliary tract cancer, is generally to improve the survival and quality of life of the patients. Also, adjuvant chemotherapy is expected to increase the curability of surgery in patients scheduled to undergo surgery. Most patients with unresectable biliary tract cancer develop obstructive jaundice, and biliary drainage is needed before any of the aforementioned treatments. Once jaundice is resolved by stenting of the bile duct or bilio-intestinal bypass, cholangitis often develops, leading to rapid deterioration of the patient's general condition. Therefore, the beneficial effect of chemotherapy in such patients remains controversial. A few randomized controlled trials have demonstrated the survival benefit of chemotherapy as compared with supportive care. In one of these trials, improvement of the quality of life was also confirmed. Recently, since the survival benefit of combined gemcitabine plus cisplatin therapy over gemcitabine alone has been demonstrated in randomized controlled clinical trials, this combined regimen has been recognized as a standard therapy for unresectable biliary tract cancer. A second-line regimen is now expected to be established for patients with gemcitabine-refractory biliary tract cancer, although the significance of second-line therapy remains unclear. One of the next issues in relation to chemotherapy for biliary tract cancer is the development of molecular-targeted agents; however, few large clinical trials of such agents have been conducted for biliary tract

cancer. Various issues in chemotherapy for biliary tract cancer remain to be investigated, and global cooperation is necessary to conduct large clinical trials.

**Keywords** Biliary tract cancer · Chemotherapy · Survival benefit · Quality of life · Gemcitabine · Cisplatin

### Introduction

Biliary tract cancer is a common cause of cancer-related death in Asia, including Japan, and Latin America. In Japan, the mortality is estimated to be 17,000 deaths annually. While surgery remains the only potentially curative treatment, the curative resection rate remains low, at approximately 40% [1]. Most patients, furthermore, develop recurrence even after curative surgery. The poor prognosis is due to the difficulty in the diagnosis of biliary tract cancer in the earlier stages and the lack of satisfactory treatments for advanced disease.

Biliary tract cancer consists of cholangiocarcinoma, gallbladder cancer, and ampulla of Vater cancer; intrahepatic cholangiocarcinoma is also often included in clinical trials of treatments for biliary tract cancer. Each of these types of cancer has characteristic features and the treatment strategies and prognoses also differ. This heterogeneity has made it difficult to evaluate the efficacy of chemotherapy for biliary tract cancer, and randomized controlled trials (RCTs) with an appropriate stratification strategy, including by the tumor type, are required. Recently, a large RCT comparing combined gemcitabine plus cisplatin therapy with gemcitabine treatment alone demonstrated a survival benefit of the combined regimen over gemcitabine alone [2]. As a result, combined gemcitabine plus cisplatin therapy has come to be recognized as standard therapy for unresectable biliary tract cancer.

J. Furuse (✉) · A. Kasuga · A. Takasu · H. Kitamura ·  
F. Nagashima  
Department of Internal Medicine, Medical Oncology,  
Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa,  
Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan  
e-mail: jfuruse@ks.kyorin-u.ac.jp

The purpose of chemotherapy in patients with advanced solid cancers, including biliary tract cancer, is generally to improve their survival and quality of life (QOL), and not to achieve a cure. Also, adjuvant chemotherapy is expected to increase the curability of surgery in patients scheduled to undergo surgery. There are some difficulties in the chemotherapy of patients with biliary tract cancer. Most patients present with obstructive jaundice at diagnosis, and biliary drainage is generally needed before any of the aforementioned treatments. Once the jaundice has been resolved by stenting of the bile duct or bilio-intestinal bypass, cholangitis often develops, resulting in rapid deterioration of the patient's general condition. Thus, the beneficial effect of chemotherapy for patients with unresectable biliary tract cancer remains controversial.

In this review, based on the recent advances in chemotherapy for biliary tract cancer, the significance and roles of systemic chemotherapy for patients with unresectable biliary tract cancer are discussed.

### Improvement of survival in patients with unresectable biliary tract cancer

To assess the efficacy of chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer, some small RCTs comparing it with supportive treatment alone have been conducted (Table 1) [3–5]. Glimelius et al. [3] reported a comparative study between chemotherapy and supportive care in 90 patients with unresectable pancreatic cancer and biliary tract cancer. In this study, 5-fluorouracil (5-FU) + leucovorin 5-FU + leucovorin + etoposide was compared with supportive care. For all the patients, the overall survival was significantly longer in the chemotherapy group than in the supportive care group (median 6.0 vs. 2.5 months,  $P < 0.01$ ). In only the patients with biliary tract cancer, no significant difference in survival between the two groups was noted, due to the small number of patients (37 patients), and the survival in the two groups was similar (6.5 months in the chemotherapy group and 2.5 months in the supportive care group;  $P = 0.1$ ). Takada et al. [4] conducted a comparative study in Japan comparing 5-FU + doxorubicin + mitomycin C (FAM) with palliative treatment, such as bypass, in patients with unresectable pancreatic cancer, gallbladder cancer, and bile duct cancer. No improvement in the prognosis was demonstrated in either treatment group overall, but longer survival was achieved in the chemotherapy group than in the control group for the 18 patients with gallbladder cancer (median 5.16 months in the chemotherapy arm and 2.4 months in the control arm).

Recently, a comparative study of modified gemcitabine/oxaliplatin (Gemox), 5-FU/folinic acid (FA), and best supportive care was reported in patients with unresectable

gallbladder cancer [5]. The modified Gemox regimen yielded a statistically significantly higher response rate, progression-free survival, and overall survival as compared with 5-FU/FA chemotherapy and best supportive care. Although these studies included only a small number of patients, these results suggest a survival benefit of chemotherapy in patients with unresectable biliary tract cancer and adequate organ and bone marrow function, as long as obstructive jaundice and cholangitis can be controlled.

Promising agents for biliary tract cancer were examined in retrospective studies before a large RCT was conducted. In a pooled analysis of 104 phase II studies, significant correlations of the response rate and tumor control rate with the survival times were observed, and the response rate and tumor control rate were highest in the patients treated with a gemcitabine–platinum combination [6]. Four hundred thirteen consecutive patients administered non-surgical treatments were reviewed in a Japanese retrospective study [7]. To clarify the impact of systemic chemotherapy on the survival and identify promising agents for biliary tract cancer, the hazard ratios and 95% confidence intervals (CI) were estimated by Cox regression by subgroup of chemotherapeutic regimen as compared with best supportive care. The median overall survival in the best supportive care group was 3.12 months and that in the chemotherapy group was 7.38 months, and a statistically significant difference in survival was noted between the two groups ( $P = 0.0001$ ). The adjusted hazard ratio in the Cox regression model using confounders for gemcitabine was 0.53 (95% CI 0.34–0.82) and for cisplatin-based regimens it was 0.49 (95% CI 0.36–0.99). Thus, gemcitabine and platinum were identified as promising agents for the treatment of biliary tract cancer.

A randomized phase II study (ABC-01) comparing gemcitabine alone with gemcitabine plus cisplatin was conducted in the United Kingdom [8]. It demonstrated superior 6-month progression-free survival (57.1 vs. 45.5%) with acceptable toxicity in the gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup> plus cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> group as compared with that in the gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup>-alone group, and was therefore expanded to a phase III study (ABC-02). The results revealed a statistically significant improvement in the overall survival in the gemcitabine-plus cisplatin group as compared with that in the gemcitabine-alone group (Table 2) [2]. The BT-22 study was planned in Japan following the promising results of the ABC-01 study, and results similar to those of the ABC-02 study were demonstrated in Japanese patients with biliary tract cancer (Table 2) [9].

### Improvement of the quality of life

It is difficult to assess efficacy based on the QOL, especially in patients with biliary tract cancer, because there are

**Table 1** Trials comparing chemotherapy and supportive care in patients with unresectable biliary tract cancer

	<i>n</i>	Median OS (months)	<i>P</i> value	References
5-FU/leucovorin or 5-FU/leucovorin/etoposide	47	6	<0.01	Glimelius et al. [3]
Supportive care	43	2.5		
5-FU/doxorubicin/mitomycin C	42	4.96	0.283	Takada et al. [4]
Control	41	4.7		
Gemcitabine/oxaliplatin	27	9.5	0.039	Sharma et al. [5]
5-FU/folinic acid	28	4.6		
Best supportive care	27	4.5		

5-FU fluorouracil, OS overall survival

**Table 2** Efficacy of first-line chemotherapy for unresectable biliary tract cancer

Regimen	<i>n</i>	Response rate (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)	References
Gemcitabine	206	15.5	5.0	8.3	Valle et al. [2]
Gemcitabine/cisplatin	204	26.1	8.0	11.7	
Gemcitabine	42	11.9	3.7	7.7	Okusaka et al. [9]
Gemcitabine/cisplatin	41	19.5	5.8	11.2	
Gemcitabine/capecitabine	45	32	6.0	14.0	Cho et al. [13]
Gemcitabine/capecitabine	75	29	6.2	12.7	Riechelmann et al. [14]
Gemcitabine/capecitabine	44	25	7.2	13.2	Koerberle et al. [15]
Gemcitabine/S-1	35	34.3	5.9	11.6	Sasaki et al. [16]

PFS progression-free survival, OS overall survival

many specific symptoms due to tumor progression and/or obstruction of the bile duct in patients with advanced biliary tract cancer. In the ABC-02 study, it was demonstrated that patients who received gemcitabine had a significantly increased incidence of grade 3 or 4 liver function test abnormalities, possibly as a result of inferior disease control and biliary drainage as compared with that in the group administered combined gemcitabine plus cisplatin therapy [2]. This finding suggests that a higher efficacy of chemotherapy against tumor progression in patients with biliary tract cancer might contribute to maintaining the patency of the bile duct and prevent cholangitis due to re-obstruction of the bile duct.

Improvement in the QOL was also examined in a trial comparing chemotherapy and supportive care, with QOL assessed by using the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30) version 1.0 questionnaire [3]. The results revealed a significant QOL improvement in the chemotherapy group ( $P < 0.01$ ); a 36% improvement was observed in the chemotherapy group (pancreatic cancer 38%, biliary tract cancer 33%) and a 10% (pancreatic cancer 13%, biliary tract cancer 5%) improvement was shown in the supportive care group. In the analysis by symptom, significant improvements of pain, fatigue, appetite, and dyspnea after 2 months, and that of pain and dyspnea after 4 months were observed in the chemotherapy group.

### Second-line therapy for unresectable biliary tract cancer

Now that first-line chemotherapy has been established, the development of a second-line therapy would be the next logical step to improve survival in patients with unresectable biliary tract cancer. New oral fluoropyrimidines, such as capecitabine and tegafur/gimeracil/oteracil potassium (S-1), which are prodrugs of FU, have been investigated as monotherapy or in combination with gemcitabine. There are few prospective clinical trials that have focused on second-line therapy only in patients with biliary tract cancer. S-1 was investigated in patients with gemcitabine-refractory biliary tract cancer in a phase II study [10]. There were 3 confirmed partial responses (7.5%) among the 40 patients assessed, and 22 patients (55%) with stable disease. The median progression-free and overall survivals were 2.5 and 7.5 months, respectively. Despite the acceptable toxicity of S-1, its efficacy was modest, and these results could serve as reference data for the development of second-line therapy.

The impact of second-line therapy after gemcitabine-based chemotherapy was assessed in the ABC-02 and BT-22 studies [11]. In the ABC-02 trial conducted in the United Kingdom, the treatment of patients with disease progression was left to individual clinicians' discretion, and was best supportive care for the majority, with only

17% of patients receiving further chemotherapy, mostly 5-FU-based chemotherapy. On the other hand, in the BT-22 study conducted in Japan, 73% of the patients in the gemcitabine-plus-cisplatin group and 78% of the patients in the gemcitabine-alone group received post-study chemotherapy. S-1 was approved for the treatment of biliary tract cancer based on the results of a first-line phase II study in Japan [12], and, consequently, more than 60% of the patients in the BT-22 study were treated with S-1 as second-line therapy [9]. This difference in the rate of application of second-line therapy could have potentially improved the overall survival in the BT-22 study as compared with that in the ABC-02 study, although the overall survival in the two studies was quite similar. So far, therefore, the impact of second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory biliary tract cancer remains unclear.

#### Future perspectives on chemotherapy for unresectable biliary tract cancer

Gemcitabine has been recognized as a key drug for the treatment of biliary tract cancer, and many phase II studies of gemcitabine have been conducted. The combination of gemcitabine plus the oral fluoropyrimidines capecitabine or S-1 also showed promising activity in phase II studies. These phase II studies yielded response rates of 25–34% and a median overall survival of 11.6–14.0 months (Table 2) [13–16]. A randomized phase II study comparing combined gemcitabine plus S-1 chemotherapy and S-1 monotherapy was conducted by the Japanese Clinical Oncology Group (JCOG) to evaluate the efficacy and safety of the two regimens and to determine which was the more promising regimen as a test arm regimen for comparison with the current standard regimen; namely, gemcitabine plus cisplatin [17]. If the combination of gemcitabine plus S-1 is found to be promising, a large RCT comparing this combination with gemcitabine plus cisplatin would be warranted.

One of the next issues that need to be addressed is whether molecular-targeted agents might also exert activity against biliary tract cancer. To date, no large clinical trials of molecular-targeted agents have been conducted for biliary tract cancer; however, some of these agents appear to offer promise. A combination of Gemox plus bevacizumab, a recombinant humanized monoclonal antibody directed against vascular endothelial growth factor (VEGF), yielded promising results in a phase II study, with a response rate of 40% and median overall survival of 12.7 months [18]. A phase II study of Gemox plus cetuximab, an anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody, also demonstrated promising efficacy, with a response rate of 63% and

median overall survival of 15.2 months [19]. A randomized phase II study comparing Gemox plus cetuximab and Gemox alone has been conducted in France [20], and has been expanded to a phase III study.

Usage of monotherapy with targeted agents as second-line chemotherapy is also expected. Some preclinical experiences show that VEGF receptor or EGFR inhibitors administered alone may exert efficacy against biliary tract cancer. In many patients with progressive disease receiving first-line chemotherapy with the relatively toxic regimen of gemcitabine plus cisplatin or Gemox, the general condition may be poor, and serious cholangitis can easily develop. Less toxic therapy, such as monotherapy with a targeted agent, may be useful in such patients.

#### Conclusions

Effective chemotherapy is necessary to improve the survival and QOL of patients with biliary tract cancer. Because biliary tract cancer is a relatively rare disease as compared with other gastrointestinal cancers, such as colorectal cancer or gastric cancer, large clinical trials of treatments for this cancer are difficult to conduct. Efforts to establish new standard chemotherapies are ongoing, and international collaboration is necessary for the success of these efforts.

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

#### References

1. 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.
2. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1273–81.
3. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol.* 1996;7:593–600.
4. Takada T, Nimura Y, Katoh H, Nagakawa T, Nakayama T, Matsushiro T, et al. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma: multicenter randomized trial. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:2020–6.
5. Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, Deo SV, Pal S, Sreerivas V, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol.* 2010;28:4581–6.
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. 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.
8. Valle JW, Wasan H, Johnson P, Jones E, Dixon L, Swindell R, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study—the UK ABC-01 Study. *Br J Cancer.* 2009;101:621–7.
  9. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer.* 2010;103:469–74.
  10. Suzuki E, Ikeda M, Okusaka T, Nakamori S, Ohkawa S, Nagakawa T, et al. A multicenter phase II of S-1 in gemcitabine-refractory biliary tract cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:15s (suppl; abstr 4145).
  11. Furuse J, Okusaka T, Bridgewater J, Taketsuna M, Wasan H, Koshiji M, et al. Lessons from the comparison of two randomized clinical trials using gemcitabine and cisplatin for advanced biliary tract cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011; 80:31–39.
  12. Furuse J, Okusaka T, Boku N, Ohkawa S, Sawaki A, 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;62:849–55.
  13. 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.
  14. Riechelmann RP, Townsley CA, Chin SN, Pond GR, Knox JJ. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer.* 2007;110:1307–12.
  15. Koeberle D, Saletti P, Borner M, Gerber D, Dietrich D, Caspar CB, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving gemcitabine plus capecitabine: a multicenter, phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol.* 2008;26:3702–8.
  16. Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Ito Y, Kogure H, Togawa O, et al. Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65:1101–7.
  17. Takashima A, Morizane C, Ishii H, Nakamura K, Fukuda H, Okusaka T, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 combination therapy vs. S-1 in advanced biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0805). *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40:1189–91.
  18. Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, Kambadakone AR, Muzikansky A, Zheng H, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010;11: 48–54.
  19. Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, Wrba F, Tamandl D, Kaczirek K, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010;11:1142–8.
  20. Malka D, Trarbach T, Fartoux L, Mendiboure J, de la Fouchardière C, Viret F, et al. A multicenter, randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) alone or in combination with biweekly cetuximab in the first-line treatment of advanced biliary cancer: interim analysis of the BINGO trial. *J Clin Oncol.* 2009;27 suppl:206s (abstr 4520).



## 肝胆膵悪性腫瘍に対する 分子標的療法の近未来的展望

(司会) 市田 隆文      奥坂 拓志  
          (順天堂大学静岡病院)      (国立がん研究センター)  
          (消化器内科)

金井 文彦      古瀬 純司  
          (千葉大学)      (杏林大学)  
          (腫瘍内科学)      (腫瘍内科)

(発言順)



(2012年3月13日 都内にて)

市田 今回は「肝胆膵悪性腫瘍に対する分子標的療法の近未来的展望」というテーマで特集を組みました。現実問題としては保険収載されている薬剤は少なく、臨床試験の進展を待ち望む状況です。いろいろな薬が開発されているのは各臨床の先生方ご存知だと思います。本日は分子標的治療ということでエキスパートの3人の先生方をお招きしまして、現行の薬剤から近未来的な薬剤まで、具体的にそれら薬剤がどのような機序で悪性腫瘍に対し効果を示し、開発

段階の薬剤でもどこまで臨床効果が認められるのかなどのお話をいただきたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

まず、お1人ずつ、ご自分が肝癌とか、胆道癌とか、膵臓癌にどうかかわってきて、分子標的に関してはこういう見方をしているということをご自己紹介を兼ねてお願いしたいと思います。まず、奥坂先生からお願いします。

奥坂 国立がん研究センターの奥坂です。肝胆膵癌はこれまで分子標的薬の開発がかなり遅

れていた分野です。この2～3年でしょうか、治験の数が急激に増えており、現在、私達の病院では、なんと私達のグループが治験登録患者数ではトップとなっています。昨年末には膵臓の内分泌腫瘍に適応になる薬もでてきており、臨床の世界も変わってきたと感じています。いよいよ面白い時代がやってきたと思っています。

市田 なるほど。金井先生、いかがでしょうか。

金井 千葉大学腫瘍内科の金井です。私は研修医のときに肝疾患の研究と臨床の強い教室に入局しました。経皮的な肝癌治療が盛んに行われていましたが、たくさんの患者さんが亡くなられるのを目のあたりにしました。その時に、癌化のメカニズムを基本的なところから理解する必要があると考え、研修を終えて基礎研究をはじめました。これまで診療の傍ら、かなりの時間を細胞増殖シグナル伝達機構の解析に費やしてきました。2001年、米国留学から帰国した当時、慢性骨髄性白血病に対するイマチニブがでたばかりでしたが、肝癌の分子標的薬開発は誰も手をつけていない状況でした。帰国後、化合物をもつ製薬会社に働きかけ臨床試験のプロトコル作りを始めるようになったのが、肝癌の分子標的療法との関わりを持つようになったきっかけです。

市田 なるほど。ピッタリの時代にアメリカから帰っていらしたという感じですね。非常に期待しています。次に古瀬先生、お願いします。

古瀬 杏林大学腫瘍内科の古瀬です。私も奥坂先生と一緒に国立がん研究センターに在籍し、私は東病院でした。15～16年間務め、その間肝胆膵癌を専門にしていますが、当初有効な薬物療法はまったくありませんでした。

た。診断やinterventional radiologyのような仕事、あるいは放射線治療を放射線治療の先生たちとやっていました。そのような中で2001年に膵癌でゲムシタピンが導入されて大きく変わりました。それを最前線でみていて、1つ新しい薬がでてくるとことは患者さんにとって朗報であるだけでなく、研究という意味でも次の薬に対する期待も増え、新薬の開発やさまざまな研究も進むことが実感されました。何も無いところに1つの薬を作っていくということが大きな仕事になる、研究になるということをもろもろとみましました。胆道癌もゲムシタピンが承認され、その後S-1が通りましたが、分子標的薬は全く開発されていません。その中でソラフェニブが肝癌に効くかもしれないということで、第I相試験をやる機会があり、それがきっかけで私も肝癌の分子標的薬の仕事をするようになりました。幸い肝胆膵領域の分子標的治療の最初の開発のところに携わることができました。最近、日本でどんどん肝癌の分子標的薬が開発されてきているところをみて、この10年ずいぶん変わったなと思います。そういうところで仕事ができる面白さがあります。それをいかに患者さんにベネフィットを提供できるかということが今後の課題だと思います。

市田 金井先生は内科の教室に入られたのですね。肝癌の患者さんがどんどん亡くなっていくのをみて基礎研究をして、シグナル系を勉強された。奥坂先生と古瀬先生は最初から国立がん研究センターに行かれたのですね。今は分子標的というけどその頃はないですよね。具体的にはどういう治療をなさっていたのですか。

古瀬 他の領域で肺癌ですとか薬物療法が進んでいましたし、胃癌、大腸癌も新しい薬剤がでてきましたが、肝胆膵は何もなかった

です。どうしたらいいだろうと思っていました。そういうのをみながらチャンスがあればという感じでしたね。

市田 奥坂先生どうですか。

奥坂 そうですね。私が国立がん研究センターに赴任したときには他の領域は少し薬がでてきていましたが、私たちの領域は本当に何もなかったので、その方がかえって将来楽しみな分野なのではないかという期待がありました。当時は最も人気がない分野でしたけれど…。

### ● 分子標的治療薬の一般論

市田 なるほど。皆さんのバックグラウンドがわかりました。分子標的という定義を考えますと、肝癌取扱い規約で局所療法、あるいはIVR療法というのがありますが、大雑把にいうと化学療法の中に分子標的が入ると思います。そういう中で私のイメージでは化学療法は化学物質を使ってやります。一方、遺伝子療法的なもので、例えばアデノウイルスをある物質とくっつけて細胞内に入れて治療するという仕事が基礎領域で5～6年前ワッと広がりました。それで肝癌もいけるかなといいながら全然臨床応用されません。それは遺伝子療法でしたね。その次にでてきたのがanti-VEGF的なものですが、シグナル系でなくて最初は血流に対する治療ですね。肝癌は血流が多いという発想できましたが、肝癌領域では最初は血管新生阻害薬からでてきたのですか？金井先生いかがでしょうか。

金井 個人的には、ソラフェニブが肝癌に対する真の意味での分子標的薬といえるのかと思います。慢性骨髄性白血病は、原因遺伝子Bcr-Ablチロシンキナーゼをイマチニブで抑えればComplete Remissionが得られます。EGFにある種のpoint mutationがある非小細胞



(市田 隆文 先生)

肺癌にはゲフィチニブがよく効きます。癌の原因遺伝子が作り出す分子にspecificに効く薬が、本当の分子標的薬だと思います。

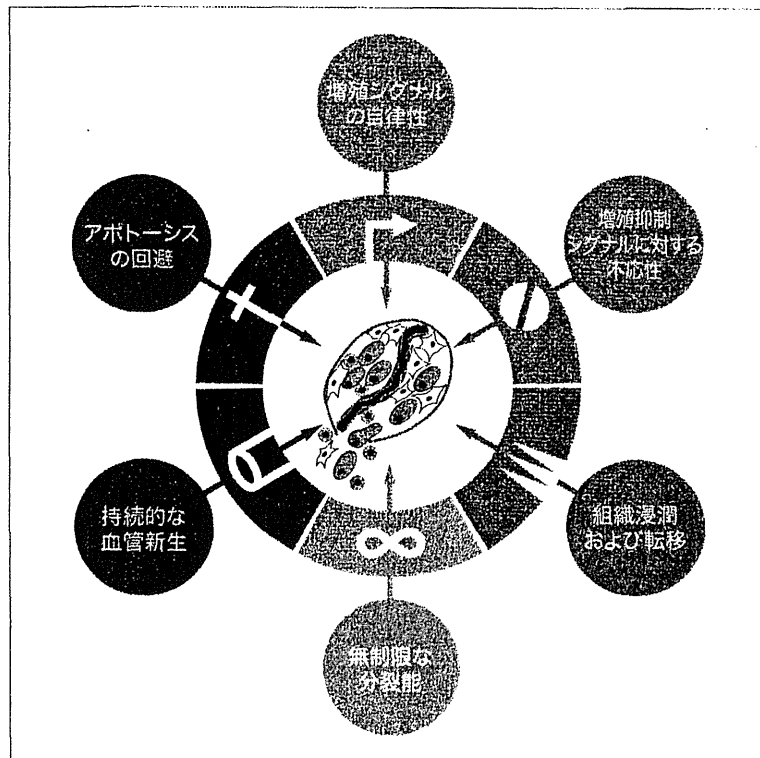
市田 そうすると分子標的薬を考えるとそれはシグナル系しかないですよ？

金井 肝癌はheterogeneousで、また発生・進展にかかわる分子メカニズムが必ずしも明らかではありません。ソラフェニブの標的の1つは、肝癌特有なphenotypeであるvascularityです。そこが真の意味での分子標的といえるかどうかということです。

市田 だから、anti-VEGFとかであれば抗体療法的なものですが、ソラフェニブというのはMAPK系も抑えるということになったので分子標的になったと思いますが、この考えはどうでしょう。

古瀬 そういう考え方がありますね。一般的に教科書でいうと分子標的薬というのは最初に癌の増殖・進展のポイントとなる分子レベルがわかり、それを抑える阻害薬なり、抗体薬を作るといったコンセプトの薬という理解です。つまり、作用機序があって創薬するも





図

のです。通常の抗癌剤というのは多くの候補の中から細胞株などで抗癌作用を認めるものをスクリーニングして抗癌剤として開発していく、作用機序はむしろ後からわかってくる、という違いがあるわけですね。一方、バイオマーカーなどで特異的に効果予測ができるものが真の分子標的薬であるという考えがあります。例えば血管新生阻害薬では、VEGFに対するアバスチンやVEGFR阻害薬でははっきりした効果予測因子的なものが現在のところないですね。そういう意味では通常の抗癌剤と同じで広く使えてしまって、それを分子標的薬とっていいのかという考え方です。ソラフェニブもそういう意味でいうと、Raf, VEGF, PDGFなどいくつかの標的を阻害するわけですが、残念ながらまだ明らかな効果予測因子はみつかっていません。基本的には進

行癌ならどのサブグループも効く、という薬なので、本当の分子標的薬とっていいだろうか、という議論もあります。

市田 そうですか。奥坂先生どうですか。

奥坂 そうですね。多くの臨床医が不満に思っているのが分子標的治療薬といえどもそういう曖昧さがあるところなのだろうと私も思います。

市田 アポトーシスを回避するのもいいし、増殖シグナルを抑える、細胞浸潤とか転移を抑えるというのもあります。ここだと増殖シグナルを抑えるという点が効果予測因子を持ってこのあたりをどう抑えればいいのかという感じなのかと思いますけど、この実験系を金井先生はやっておられたのでしょう。mTOR系もあるし、Raf系もあるし、Wntシグナルも最近いわれているし、要するにどこを

どう攻めたらいいのでしょうか。基礎の研究者としていかがでしょうか。

金井 この図は癌の性質をよく現しており、おのおのの形質を獲得するに至る細かい分子メカニズムがあります。歴史的には増殖シグナルの自律性や無制限な細胞分裂のメカニズム解明の研究が先行しました。レトロウイルスのoncogeneがチロシンリン酸化酵素をコードすることから、受容体チロシンキナーゼによる細胞増殖や細胞分裂のシグナル伝達が明らかとなってきました。それと並行して、癌の増殖に必要な血管新生に関わる鍵分子VEGFとその受容体が同定されました。リン酸化酵素は、構造解析も進み、ATP binding pocketに対する阻害剤が設計しやすいことから開発が最初に進んだと考えています。他にもアポトーシス回避、増殖抑制シグナル、組織浸潤・転移のpathwayも細かな分子メカニズムが解明されており、さまざまな薬の開発も進んでいます。

市田 そうですか、分子標的薬の全体の雰囲気をなんとなく読者の方々におわかりいただいたと思います。これ以外でというのは予測されるものはないですね。どうでしょうか。シグナル系を抑えて、アポトーシスを抑制して、血管新生を抑える。こういうことが基礎のデータから臨床に応用できるかというのがこれからの話だと思います。

次は、各論にいきたいと思います。膵臓からいきましょうか。膵癌、内分泌腫瘍もありますが、これらに対する分子標的薬がどう開発されていて、どうなっているかということをお話いただけますか。

### 膵腫瘍に対する分子標的薬

奥坂 膵癌に対する分子標的薬に関しては唯一、エルロチニブ(タルセバ)のみが承認さ



(奥坂 拓志 先生)

れています。ゲムシタピンの有効性が報告されたのが1997年、日本で承認になったのは2001年ですので、その後膵がんの新薬開発が盛んに行われるようになり、なんと10年以上が経過しているわけですが、エルロチニブの1剤だけしか登場していない状況ですね。膵臓癌も肝癌と似ており、これまでにdriving mutationといわれるものが発見されておらず、残念ながら画期的な分子標的薬はいまだ登場していないという状況です。

市田 膵癌に関しては今まで全く内科医は手をだせなかったですね。ほとんど切除できるか、切除できないかだけでしたね。そして、ジェムザールができました。あれは静注ですね。それで少し効果があるのかなというぐらいしかなかったのが、その後タルセバがでたということで臨床評価はいかがでしょう。

奥坂 臨床試験の段階では統計学的には有意な差があったのですが、上乘せ効果が少なかったことが報告されています。日本人では間質性肺炎が高頻度に発現するのではないかとこの懸念も指摘されており、この薬剤を標準治

療薬として使うかべきかどうかということに関して現在でも十分なコンセンサスがでないのではないのでしょうか。

市田 治療コンセンサスがでないのですか？

奥坂 ゲムシタピン単剤も標準治療だし、ゲムシタピン+エルロチニブも標準治療と多くの先生方は考えておられるようです。

市田 古瀬先生、いかがですか。

古瀬 本当に膵癌は難敵です。世界的にも標準的薬物療法は依然ゲムシタピン単剤です。これまで統計学的に有意差を持ってGEM単剤に勝ったというのは分子標的薬としてはゲムシタピン+エルロチニブだけです。それに対する期待は大きいのですが、得られるベネフィットとリスクを考えたとき、ベネフィットはそれほど大きくありません。特に日本人は間質性肺炎のリスクが非常に高いということで適正使用など注意喚起がされています。実際にどのような患者さんで効果が期待できるかが明らかになっていません。肺癌ではEGFRの遺伝子変異が効果予測因子となっていますが、膵癌では残念ながらそれに匹敵するバイオマーカーがないですね。皮疹がでる人が効くとか、若い人がいいとか、喫煙者は駄目とか、そういう臨床的なところからアプローチせざるを得ないというのがこの薬の適応が難しく、使いにくいところではないでしょうか。

市田 予測因子というか、治療効果を判定するものがないのですか。具体的にはゲム+タルセバでoverall survivalがどうなったわけですか。

古瀬 GEM+タルセバによる生存期間中央値での上乗せは10日間程度です。生存期間全体でのハザード比は0.8前後ですね。つまり、20%程度死亡のリスクを下げるということになります。

市田 今のお話ですと分子標的薬も少しはでてきたけど、現実問題として先は遠いということですね。

金井 膵癌はRasのpoint mutationが高頻度であるということと、Smad4が欠けているケースが多いです。

市田 Rasのmutationというのは随分前からいらわれていますね。

金井 以前より知られています。RasはC末端側に脂質を持ち細胞膜につなぎ止められることが機能発現に重要です。その翻訳後修飾を司るfarnesyltransferaseやgeranylgeranyltransferaseの阻害剤は早いうちから開発が行われてきましたが、時間がかかっています。

市田 膵癌に関しては基礎レベルでは世界中でやっていますね。

古瀬 細胞株やマウスでの実験では有望な結果はでてきます。しかし、それがヒトでの臨床試験になると駄目というのは、結局実験モデルとヒトでは違うのでしょうか。膵癌は間質が多くて薬のデリバリーが悪いなどが理由としてあげられています。しかし、現在いくつかの分子標的薬の臨床試験が行われており、結果が期待されています。

市田 何本くらい走っているのですか。

奥坂 日本でphase IIIが2本でしょうか。

市田 膵癌に関しては基礎も臨床も本腰を入れてやらないといけませんね。切除に勝らないですね。それ以上進行してしまったら何もできないというのは厳しい状況ですね。胆道領域もそうでしょうか。内科にはもっとも関係ない領域でしょうか。



### 胆道系腫瘍に対する分子標的薬

古瀬 胆道が厳しいのは膵癌より患者数が少ないということですね。もうひとつは取扱い規約上、肝内胆管癌は原発性肝癌に分類さ

れ、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌は胆道癌に含まれ、それぞれ違う疾患なのですね。違う疾患を1つに集めて議論をせざるを得ないという難しさがあります。また、胆道癌は胆管閉塞が頻繁であり、閉塞性黄疸や胆管炎を起こしやすいという特徴があります。黄疸に対してドレナージしなくてはいけないし、ステントの閉塞などに対する管理も大変です。これらの理由から、胆道癌では薬物療法の開発が進まなかったのです。胆道は膵の隣り、ということで、膵癌に準じてゲムシタピンやS-1を使って見て、まずまず効くというので保険適応になっていますが、膵癌のように比較試験によるエビデンスに基づく治療ではなかったのです。幸い膵癌と違ってゲムシタピンにシスプラチンの上乗せ効果が証明されるという明らかなエビデンスが2009年に英国から報告されました。日本でも同様の比較試験を行い、最近シスプラチンが胆道癌に保険収載されました。ひょっとすると膵癌より薬が効きやすいのかもしれないという期待がでてきたのではないのでしょうか。しかし、さきほどの難しさがあって、残念ながら胆道癌ではなかなか治験が進みません。

**市田** 数が少ないのです。組織型がバラバラです。

**古瀬** 胆道癌は比較的アジアでは多いのですが、欧米では少ないし、マネジメントも難しいということです。分子標的薬の大規模な治験はまだひとつもないと思います。

**市田** ゲム+シスが主体的で治療の本筋は化学療法的なもので、分子標的にはまだ至っていないという状況ですね。

**古瀬** 胆道癌ではGEM+シスプラチンあるいはGEM+オキサリプラチンというのが標準治療になっていて、その上乗せ効果を狙った分子標的薬の臨床試験がいくつか行われてい



(金井 文彦 先生)

ますが、大規模な治験はないようです。

**市田** 胆道系の悪性腫瘍に対する治験はないのですか。

**奥坂** 残念ながら現在はほとんどありません。アメリカ、ヨーロッパでは患者数がかなり少ないことがその1つの理由とされます。

**市田** 要するに儲けにならないわけですね。患者が多ければいいでしょうけど。海外では膵癌は多いですね。胆道癌はひょっとしておいてきぼりになるかもしれませんね。

**古瀬** それでは困るので、私や奥坂先生はいろいろな製薬会社に胆道癌も十分治験をやる意義を強調していますが、なかなか難しいのが現状です。でも多少動きができていますし、医師主導での臨床試験も考える必要があると思っています。

**市田** 胆道癌も私たちができるのはステント入れてpalliativeな治療ぐらいしかないですね。本当に苦しいですね。

**古瀬** 日本では、胆道癌は年間16,000～17,000人の新しい患者さんがいます。

**市田** 胆嚢癌も入れてですか？



(古瀬 純司 先生)

古瀬 はい、全部入れて。

市田 16,000人といったら結構多いですね。

古瀬 胆道癌の患者さんの3分の1～半分は切除不能ですし、切除ができてかなりの方が再発してしまいます。つまり、胆道癌のほとんどの患者さんが薬物療法の対象になってきますから、大きなメディカルニーズがあると思います。

奥坂 そう思います。日本だけでも試験は実施可能ですよね。

市田 16,000人というと肝癌で亡くなるのが30,000人だから、半分ぐらいあるのだったら商売になるのではないですかね。

古瀬 肝癌ではChild-Pugh BとCの患者さんは薬物療法の対象になりませんから、肝機能からだけでも3～4割の患者さんが薬物療法の対象外です。

市田 なるほどね。いい意見を聞きました。さて、そこは両先生に頑張ってくださいませう。金井先生、肝癌に対してはどうでしょう。

## ● 肝細胞癌に対する分子標的薬

金井 進行肝細胞癌に対するスニチニブの試験結果がASCO2011で発表がありました。スニチニブはソラフェニブに対して、OSに対する優越性も非劣性も示せませんでした。一方、骨髄抑制とか、血小板減少などの有害事象が多かったですね。

市田 たしかに副作用が強かったですね。

金井 報告では、ソラフェニブを投与されたHCV陽性の肝細胞癌患者さんのOSが、スニチニブに対して優位に延長していたとのことで、B-Rafシグナル伝達系がHCV増殖に関与している可能性が示唆されました。

市田 腎癌では使われていますね。

金井 アキシチニブはVEGFRの1, 2, 3を抑えますが、先日、腎細胞癌のセカンドライン治療として承認されました。日本では血管新生阻害剤不応の肝細胞癌患者さんを対象にした第Ⅱ相試験が行われています。プリバニブは肝細胞癌に対する3つの第Ⅲ相試験が実施されています。ソラフェニブとhead-to-headで比較するBRISK-FL試験。ソラフェニブ無効または不耐容患者さんを対象にプリバニブとBSCを比較するBRISLK-PS試験、これはprimary endpointのOSで差がなかったことが報告されました。もう1つが、TACEの補助療法としてプルバニブとプラセボを比較するBRISK-TA試験です。オランチニブ(TSU-68)は第Ⅰ/Ⅱ相試験はわれわれの施設で行い、TACEの補助療法としての第Ⅱ相試験は結果を論文準備中です。TACE後にオランチニブをアジュバントとして飲んでいただく群50人あまりと通常通り観察する群50人あまりの2つランダム割付し、primary endpointはPFS (progression-free survival)です。ASCOで発表していますが、PFSのmedianが4カ月が5.2カ

月くらいに伸びています。

市田 OSが4カ月から5.2カ月に伸びたとしたら、それで十分ではないですか。

金井 ハザード比が0.699くらいですが、P値は0.054です。TACE後の補助療法としてのグローバル第Ⅱ相試験が実施中です。

市田 これは多くはTACE後ですね。次はエベロリムス(アフィニール)のmTOR阻害剤ですね。これも腎癌で保険が通っていますね。多くは腎癌からきているのですね。これは現在どのような感じですか。

金井 これは第Ⅰ相、Ⅱ相試験は終わって、現在、第ⅢのEVOLVE-1試験が実施中です。

古瀬 エベロリムスはソラフェニブ耐性後の2次治療としての試験で、すでに症例集積は終了していると思います。

金井 mTOR阻害剤は腎癌に効果があるので、腫瘍血管に富む肝細胞癌にも効くことが期待されます。多くの肝細胞癌ではmTORが増加しており、VEGF発現などを介して血管新生に関与しています。

市田 単剤だけではちょっと厳しいというので他のものとのコンビネーションという意見もあるようですね。

金井 そうですね。エベロリムスの副作用としては間質性肺炎に注意が必要です。ラムシルマブ(IMC-1121B)はVEGFR-2を阻害する抗体薬で現在、第Ⅲ相試験がグローバルで実施中というところです。

市田 そうすると、anti-VEGF系のソラフェニブに似たような感じプラスでしょうか。スタディデザインはhead to headだけど、やはりTACE後というようなスタディが多いのですか。どうですか。

奥坂 あとはセカンドラインで、ソラフェニブ不応例です。

市田 ソラフェニブ不応例を使ってOSがど

れだけ伸びるかということくらいしかないですね。古瀬先生、何か追加ありますか。

古瀬 肝細胞癌の新規薬剤の開発を整理すると、切除不能の進行癌ではソラフェニブが標準治療ですから、それより有効な薬剤を1次治療で開発するのがまず第一のターゲットです。次に、ソラフェニブも通常、どこかで耐性になりますから、次の薬としての開発、つまり、セカンドラインの治療開発。さらに、肝細胞癌のほとんどが初回治療として局所治療が行われます。しかし、切除やラジオ波治療の後、ほとんどの症例で再発してしまいますから、再発防止のための術後補助療法、あるいは、TACEとの併用で増悪までの期間を延長し、延命につなげることを狙った併用治療、ということになると思います。これらの全部で多くの新しい薬剤が開発されています。

市田 スタディデザインもそういうことですね。それと今回1つ非環式レチノイドが抜けましたが、クレームがついたのか、あれは再発防止ですね。あれは期待していたのではないですか。

古瀬 効果はでていたようなので、試験デザインを上手く組めばポジティブな結果が得られていたかもしれません。

市田 奥坂先生ご存知ですか。

奥坂 統計学的にはネガティブです。

市田 これは沖田先生がASCOでお話になったと記憶しております。ですがサブ解析したらよかったのではないですか。

奥坂 そうですね。審査当局はそれでは駄目だという判断だろうと思います。

古瀬 薬の開発というのは、臨床試験で適当なprimary endpointを設定して、臨床的に妥当な仮説を立て、統計学的見地から症例数をだして実施する。その結果、ポジティブになって初めて薬として認知されるというのが

大前提になります。この試験では、primary endpointを無再発生存期間とし、プラセボ群と300 mg・600 mgの実薬群との比較と設定されたようですが、実際の結果はプラセボ群と600 mg群との間で2年以上の無再発生存期間で有意な差を認めた、というものでした。したがって、primary endpointを満たしたとはいえないということになったと思われま。試験計画の時点から、primary endpointを600mgの投与により2年以上の無再発生存期間を改善させる、と設定すればよかったのですが、難しいものです。

市田 そうですね。

奥坂 サブ解析で承認になった薬はおそらくないでしょうからね。

古瀬 最近はさらに承認は厳しくなっているようです。単に試験の結果がポジティブというだけでは駄目で、仮説をしっかりと証明しているということが求められるようです。

市田 ということはスタディデザインをしっかりと決めて入らないと駄目だということですね。どんな場合にも副作用はキツイですね。特にイレッサであったような間質性肺炎がでてきてしまったら同じ道を辿りますね。それは防ぎようがないのでしょうか。phase Iとかででたら開発中止になってしまいますか。

奥坂 間質性肺炎でも薬剤によって特徴がありますので、その程度によると思います。たとえばエベロリムスの間質性肺炎は比較的マネジメントが可能です。

市田 マネジメントができる間質性肺炎というのはステロイドが効く間質性肺炎ぐらいしかありませんけど、その程度であればいいということでしょうか。あとは肝臓癌の話に移りましょうか。ソラフェニブをどうやって使うかという話にいきましょう。総合的にどう

ですか。

古瀬 ソラフェニブは肝細胞癌で有効性が証明されている唯一の薬です。ただ、日本では肝臓癌の治療の歴史が長く、いい治療がたくさん開発されてきました。そこにソラフェニブが海外から導入されてきたわけですから、どういう位置付けで使っていくのがよいか、日本の状況に合わせて、日本での治療体系に組み入れていく必要があると思います。例えば、肝動注療法はほとんど日本でのみ行われている治療法であり、動注療法のエビデンスを証明した比較試験はないわけですが、動注療法のメリットはよくわかっています。ソラフェニブの海外のデータをそのまま鶴呑みにして適応する必要はないのかもしれませんが、ソラフェニブの投与量もそうですね。

市田 投与量が800 mg/dayでなくてもいいということですか？

古瀬 臨床試験に基づいたエビデンスのある投与量ですから、それを尊重するにしても、臨床試験にはほとんど入っていなかった高齢者とか、合併症のある患者さんとかには無理に800 mg/dayを使う必要はないと思いますし、本当に至適な用法用量を日本で出していないといけないのではないのでしょうか。実際にやってみて高齢者は副作用が厳しい印象があります。日本の肝細胞癌患者さんの年齢中央値は約70歳、欧米は60歳代、中国、韓国などアジア諸国は50歳代と日本人の高齢化が目立っています。

市田 韓国の対象患者は若いですよ。施設によって10例に1例くらい消えたとか、この前の肝臓癌研究会で先生に司会していただきましたが、ホームランケースもあります。しかし、多くはある程度効いていても途中で効かなくなる。あるいは最初から副作用で駄目かというのがある。副作用で駄目かというの

はほとんどdoseですね。最初から800 mg/dayでやって駄目だった。そのへんをもう少し考えてやったらいいのではないかという印象ですね。

古瀬 800 mg/dayで始めるべき患者さんは当然います。ただ、全例ということではないと思います。

市田 金井先生はどうか。ソラフェニブを使われた経験ですけど。

金井 日本で承認されてから、われわれの施設の治療経験は100例ぐらいです。意外と良い薬だという感じです。

市田 意外というのは？

金井 海外で行われた第Ⅲ相試験の結果が、日本の臨床現場で本当にあてはまるかということが議論になります。日本は肝癌の診療が世界一進んでいて、患者さんはソラフェニブがなくても他と比べて長生きできたからです。実際にソラフェニブを使用してみると、日本の患者さんは高齢化が進んでいるので薬の調節は必要でも、大きく期待を裏切らない成績かなというのが印象です。われわれの施設ではHFSRで中止になるケースはほとんどないです。

市田 皮膚のケアですね。最初からみんな身構えていますね。

金井 HFSRは早めに対応すれば副作用で中止することは少ないです。ソラフェニブの内服で1～2年の間、癌が大きくなる患者さんも経験します。処方するかしないか医師が2極化している印象です。ソラフェニブに関しては、いくつかの問題が残されています。1つは導入のタイミングです。TACEをどれくらいやったあとにすればよいか。私は血管が枯れる前、肝機能が悪くなる前に一度飲んでみるのもよいのではと思います。もう1つは門脈腫瘍栓などの脈管侵襲のある患者さんにも使い

ましたが、効かないケースが多いと思います。

市田 わかりました。奥坂先生の印象はいかがですか。

奥坂 そうですね。まず日本はソラフェニブの比較試験に参加できなかったということが非常に残念なことだったと思います。プラセボを対照としたデータが日本人にはまったくないので、本当に日本人でも海外の患者と同じようにソラフェニブが効いているのかどうかを検査することができなかったことは本当に残念です。小さくなっていくような薬であれば「頑張っていきましょうね」という話を患者さんと一緒にすることがしやすいのですが、多くの場合腫瘍は小さくならず、日本人に対する臨床試験のデータが少なく、しかも副作用で苦しんでいる患者さんをみると、一体どこまで患者さんに「頑張れ」といっていいのか悩むこともあります。

市田 アジアでのスタディでは有意なOSの差はなかったけれど、TACEのあとのソラフェニブは韓国のデータがかなり良かったと思います。一方、日本のデータはあまり良くなかったというけれど、金井先生はどちらかという意外に良い薬とおっしゃいました。しかし、奥坂先生は患者さんに説明するにはもっと腫瘍が小さくなってくれないから意外と期待外れだったということですか。おもしろいですね。

奥坂 効果が実感しにくいということかと思いますが。もう1つ、多くのがんでは切除ができなければ抗がん剤の適応となるわけですが、肝臓癌の場合はその前にTACEがあるものですから、抗がん剤の適応となる境界線が金井先生のおっしゃるように曖昧なのですね。そこが国ごとによってかなりぶれるものから…。

市田 進行癌でないということとは？



奥坂 進行癌というためにはTACEも不応だという必要があるのですが、TACE不応の定義が切除不能の定義に比べてかなり曖昧なのです…。

市田 earlyと、intermediateとadvancedで分けると余計ややこしくなっていますね。

奥坂 抗がん剤の適応範囲がわかりにくいのです。日本の患者さんはこういう背景因子をもっている方であれば比較試験で有効性を示唆するデータがありますよ、という状況であれば適応範囲はまだわかりやすいのですが、残念ながらそのようなデータもありません。

### ソラフェニブの使用方法

市田 現実的にはソラフェニブしかないわけですが、今実臨床でやっていますね。肝癌は開いてみていると小さい肝癌がでてきてそれを切除がいいとか、ラジオ波がいいということをいまだに知っている人がいます。しかし、どのみちHCVがバックグラウンドであればまた肝癌がでてくるし、切除してもラジオ波をしても患者さんに「もう、治りました」とはっていないですよ。例えばHCVを抗ウイルス療法で消したとしてもまたでてくるかもしれない。それで再発してきたら、切除が得意な先生は切除をするし、ラジオ波が得意な先生はラジオ波をやるけど、結局最後の最後はいわゆるadvancedになってしまいます。そして、次にTACEしようという感じがすよね。TACEをやっても駄目ならソラフェニブしかないです。あるいはPVTTとなったら、IFN+5FUやろうとかいろいろあるけれど、今の状況でソラフェニブを使っている先生の治療スタンスを教えてください。今のスタンスはTACEのあとですか。

古瀬 基本的にはTACEの後、つまり、TACEが無効あるいはできなくなった状態で

す。または肝外転移のある人です。

市田 Stage IVbですね。

古瀬 そうですね。TACEが無効というのは、何回やってTACE無効と判断するかというのは難しいですね。一応ガイドラインはありますけど、無効の見極めというのは難しく、TACEを繰り返すうちに肝機能が低下してソラフェニブが使えなくなることもあります。金井先生のおっしゃるようにどこかで一度試してみたいという考えがあります。

市田 両葉にあればTACEでがっちり治療するのですが、必ずしもすべての領域を塞栓できるわけではありません。例えば主腫瘍をsegmentalにTACEして、全体はCDDPを動注するとか、いろいろな話がありますね。でも、完璧なTACEというのはないでしょ？そういうものに対して、すなわち残存しているだろうと考えられる部位に、残っているということですか。言葉を換えるとTACEしきれないvascularityのある部位をソラフェニブで叩きたい、と考えるのですが、いかがでしょうか？

古瀬 TACEが難しい門脈腫瘍塞栓例について、SHARP試験の結果だと門脈腫瘍塞栓があってもソラフェニブはプラセボと比べてベネフィットがあるということになっています。しかし、門脈腫瘍塞栓の程度については区別されていません。SHARP試験でも、A-P試験でも、門脈腫瘍塞栓のあり・なし、というだけですので、高度のVp3、4に対して、ソラフェニブがよいかどうか、わからないと思います。基本的にはソラフェニブの腫瘍縮小効果はそれ程ありませんから。腫瘍が大きくて破裂しそうな状態や巨大腫瘍でお腹が苦しいというような状態でもよいかどうか。そういうところはやはり日本で解決しなくてはいけない問題ではないかという気がします。

市田 それは臨床研究でできるわけですね。保険はもう通っていますからね。

古瀬 臨床試験は可能ですが、そういう比較試験が成り立つかどうか、難しいかもしれません。そのような症例には腫瘍縮小効果の高い肝動注療法の方がいいのかなという気がします。

市田 奥坂先生どうですか。

奥坂 私もそう思います。明確にここがソラフェニブ適応だといえる人はあまりいないのではないのでしょうか。

市田 Stage IVbはいいとして、StageがIVaとか、Ⅲに入ってきてしまったときに具体的にはみんなどうやっているのでしょうか？

奥坂 ソラフェニブの適応の範囲は不明確ですが、どこかでは使ってあげたいというのが臨床家の願いではないのでしょうか。

市田 今回、分子標的研究会を本年の6月に主宰するときにパネルディスカッションを組んで、100例以上実施しているところだけピックアップしました。実際に何をやっているのかを聞こうかと思って、少ない症例の施設だとあまり意味がないので100例以上やっているところを招聘しております。金井先生のところは100例やっていますけど、先生もTACEの後ですか。

金井 基本的にはそうです。TACEしても再発を繰り返す患者さん、血管が枯れているなどでTACEが難しい患者さんです。両葉多発で全肝TACEになってしまうような患者さん、TACEをしても早々に再発する可能性が高い患者さんなどには肝機能が悪くなる前にソラフェニブを試してみたい。われわれもカテーテル治療に力をいれている施設ですが、ソラフェニブが出てからはTACEで引っ張りすぎず、どこかのタイミングで1回使うようになっています。用量に関しては議論がありますが、

まずエビデンスのある800 mg/dayで開始し、必要に応じて減量・休薬をします。ソラフェニブの効果が不十分の時には、TACEや動注に戻ることもあります。

市田 基本的には日本で進んでいる切除、ラジオ波、TACE、動注療法が不応のものは今のところソラフェニブというパターンですね。

金井 そうですね。TACE不応の定義がエビデンスに欠けている点があります。



### スタディーデザインの検討

市田 他の薬は現実にはもっと早くでてくるものと思いましたが、全く新規薬剤が出ない理由はスタディーデザインですか。

古瀬 ソラフェニブはやはり肝癌に効いている薬だと思います。それに勝る薬となると難しいですし、そう簡単にはいかないようです。ソラフェニブはプラセボとの比較試験で勝ったわけですが、続く薬はソラフェニブとの比較になりますから結果をだすのは難しいですね。スニチニブとソラフェニブのhead to headの比較試験では、スニチニブは負けてしまいました。

市田 奥坂先生の予想だと、数年はでないのですか？

奥坂 1番の薬というのはやはり強いですね。

古瀬 2～3年は無理でしょうね。

市田 2～3年無理？

奥坂 私もそんな気がします。

市田 われわれはどうしたらいいのでしょうか？そうしたら今ある薬で臨床家がいいタイミングで使ってOSを延ばすしかないのですか。その議論が必要ですか？

古瀬 新しい薬はなかなかでてこない状況ですから、ソラフェニブをいかにうまく使うかという視点で、clinical questionを設定して、それに答えをだすような臨床試験を計画する

ということでしょうか。

**市田** それは製薬会社がからまないで、医師主導でやってくれたら私たち症例ありますけど…やりませんか？お金かかるわけではないし、医師主導でこうやってみないか、こういうアームでとか。アイデアをだしてください。がんセンターとか、腫瘍内科の先生がいてくれたら私たちは非常にやりやすい。あと重要なのは血清をとっておいたり、組織が採れたらとっておいて、あとでいろいろな解析ができるようにする。そういうスタディは日本人は得意ですよ。日本人が下手なのは治験ですよ。『New England Journal of Medicine』に載らない治験ばかりやっていますけど、そういうのはどうでしょう。

**奥坂** やりたいですよ。デザインをどう組んだらいいか考えなくてはいけないですけど…

**市田** この3～4年はソラフェニブしかないわけでしょう。私たちは切除を持っている。ラジオ波を持っている。TACEを持っている。CDDPの動注とかを持っている。どういうデザインを組むといたらみんな頑張るのでしょう。

**奥坂** 多くの先生方が本当にやりたいのは動注の位置づけにを明らかにするような試験なのではないでしょうか。ソラフェニブより前なのか、後なのか。あるいはhead to headで直接対決すべき治療なのか。あるいは併用なのか交互なのか。そういうことも全然わかっていませんから。このようなことを明らかにできる試験ができるといいですね。

**市田** TACEの前より後でしょうか？後ですよ。奥坂先生がやりたいのは動注との対比、動注との前後という話ですね。金井先生はどうでしょう。

**金井** 日本でたくさんやられてきている動

注をもう1回見直そうという動きがあり、多施設共同試験も進んでいます。一方、動注以外だとソラフェニブ導入のタイミングをどうするかが問題です。

**市田** TACEのあとのタイミングですね。

**金井** TACE failureとどのように判断してソラフェニブにいくか、答えがでるような試験が組めればいいと思います。

**市田** なるほどね。TACE failureも定義が難しいですね。古瀬先生はスタディに関してどうでしょうか。

**古瀬** 800 mg/dayというのが本当に日本人にいいのかどうか。特に高齢者、75歳以上での適切な用法用量を検討するのに、どのような試験デザインがいいのか。たとえば800 mg/dayで開始する群と半量から開始して増やせたら増量する群、というような比較試験が可能かどうかわかりませんが、実際に80歳前後になると通常の投与量が難しいという印象をもっているのであればそういう試験はどうだろうという気がします。

**市田** 400 mg/dayで始めるとか、600 mg/dayで始めるとか…

**古瀬** 意外と400 mg/dayでも結構長く進行しないまま続けられる人がいます。ソラフェニブは本来病変が小さくなることを期待する薬ではないので、本当にそれでもいいのかどうか検証してみてもよいと思います。現実的に400 mg/dayで開始している施設も少なくないようです。ただ、若くて800 mg/dayの投与が問題なくできるのに減量して治療をするのはまずいですから、適切な対象を設定することが必要だと思います。

**市田** 80歳以上だったらtumor dormancyがいいですよ。私は先生方が新しい治療をどんどんやっていて、来年、再来年にはでけるとイメージでいましたが、ソラフェニブを

凌駕するしばらくの間経口剤がでてこないとなると、モディファイしていくしかないということですね。それに対していろいろなアイデアはあるけれど、それぞれでやってもデータはでないからできれば一緒にやりたいというところですね。それでは最後に今後の展望を述べていただいて終わりにしたいと思います。臍に関してまずどうぞ。

## 今後の展望

奥坂 臍内分泌腫瘍に対して去年の12月にエベロリムスが承認になっていますし、スニチニブが今年中に承認になるという話を聞いています。希少疾患でも新しい薬の開発や承認が可能な環境も整ってきていると思います。

市田 臍癌そのものに関してはまだまだですか。

奥坂 コンスタントにスタディが走っていますので、近い将来有望な薬剤が登場する可能性はあると思います。

市田 臍内分泌腫瘍というのはものすごく少ないですね。胆道癌より少ないのになんでそちらができてしまうのだろう。

奥坂 そうですね。研究者の熱意も必要だと思います。臍内分泌腫瘍での成功は1つのいい教訓だと思います。

古瀬 胆道癌はさきほどお話したようにゲムシタピンにシスプラチンの併用効果が証明されました。これまでは、ゲムシタピン、S-1など臍癌の後追いで臨床試験が行われてきましたが、胆道癌独自の性質をしっかりと見据えて新しい薬剤の開発を進めていく必要があると思います。分子標的治療も有望な結果ができています。特に胆道癌が多い日本から世界に発信して治験を進めていかなければならないし、一次治療としての上乗せ効果だけでなく、標準治療のないセカンドラインもいい

ターゲットだと思います。一次治療としての上乗せ効果だけでなく、標準治療のないセカンドラインも開発のいいターゲットだと思います。プラセボ対照の比較試験で新しい有効な薬剤がでてくるかもしれません。そういうところをわれわれ日本が主導していきたいですね。

市田 いいですね。わかりました。肝臓はどうでしょう。

金井 肝細胞癌に関しては発現解析、遺伝子変異解析、染色体異常、メチル化異常などの報告がたくさんあります。メタ解析もされていますし、肝細胞癌の分子分類も提唱されています。さきほど申しましたように、肝細胞癌はheterogenousで、単一分子が標的でなさそうです。ただ、悲観的に考えていないのは、ギガシークエンサーでヒトゲノムも短時間で解析できる時代になりました。近い将来、鍵となる分子が同定されれば、真の意味での分子標的薬が開発されるときがくるのも夢ではないと考えています。

市田 遺伝子の同定、GWASもあるけれど例えば最近糖鎖の話が多いですね。糖鎖蛋白でバイオマーカーをみいだしてそこから治療に応用できないかというような話もありますね。

金井 グリピカンなどの糖蛋白質ですね。

市田 そういうところは胆膵ではどうですか。Rasのmutationとかは別だけど、いわゆるバイオマーカー的なものは胆膵ではあるの、ないの？

古瀬 胆道癌は胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌の集まりであり、疾患ごとにバイオマーカーの特徴が違ふと考えられますが、もう1つ明らかになっていないですね。Rasのmutationも疾患ごとにどの程度違ふのか、十分わかっていません。