

DOSE INTENSITY

Similar dose intensities (538 mg/m² per week to the elderly and 596 mg/m² per week to the younger) were delivered within the first two cycles of GEM chemotherapy. The dose of Gem within the first two cycles was reduced in five (26%) of the elderly and in 20 (24%) of the younger patients.

OVERALL SURVIVALS

Regarding the 102 patients with unresectable tumours who received Gem alone, 11 patients survived, 70 died and the remaining 21 were censored mainly because they changed hospitals at the time when we fixed the data in June 2010. The median overall survival days were 308 (95%CI: 130–486) and 315 (95% CI: 232–398) days in the elderly and younger patients, respectively (Fig. 1). There was no statistical difference between the two groups (*P* = 0.340).

DISCUSSION

With the increasing life expectancy of the overall population in Japan, there has also been a rise in the number of elderly cancer patients. Because of comorbidities or age itself, the deterioration in organ function is seen more frequently in the elderly, compared with the younger patients. Therefore, consideration of treatment feasibility needs special attention for the elderly cancer patients. A less toxic regimen has been tried, in particular, for advanced-staged lung cancer or haematological malignancies (5–7). The current study was

conducted to examine the feasibility and effectiveness of chemotherapy for elderly PBCa patients because of lack of knowledge on this issue.

To date, either Gem or fluoropyrimidine has been a key drug for PBCa. Gem has been widely used as a standard chemotherapeutic agent for advanced PBCa. Especially in pancreatic cancer, Gem alone still remains as the standard regimen both in the adjuvant setting after surgery and in treatment of advanced disease.

Gem is thought to be less toxic than other cytotoxic agents, such as platinum or taxens (8), which showed grades 3–4 haematological and non-haematological adverse events of 10–24% and 20–50% (9–11), respectively. Therefore, special attention may not be necessary to perform Gem chemotherapy for the elderly. In fact, the current study demonstrated that full-dose chemotherapy with Gem for PBCa was feasible in the younger as well as the elderly patients. The favourable results seen for the elderly in the current study may be attributed to good patient selection. Special emphasis was placed on performance status rather than comorbidities. Marechal et al. (12) also pointed out the importance of performance status when considering chemotherapy for elderly patients with pancreatic cancer.

Recently, a consensus has been achieved for Gem in combination with cisplatin as the standard regimen for biliary tract cancer based on results of ABC-02 (11) and BT22 trials (10). For chemotherapy with cisplatin, hydration is commonly recommended to reduce renal toxicity. Cisplatin is thought to be difficult to adapt elderly patients with cardiac and/or renal disease at baseline. Accordingly, another platinum agent such as carboplatin or nedaplatin is often employed for lung or oesophageal cancer chemotherapy regimen as an alternative to cisplatin for the treatment of elderly patients. In both ABC-02 and BT22 trials, cisplatin was delivered at low (25 mg/m²) and fractional (days 1 and 8 of a 3-week cycle) doses. This might lead to low-frequency renal toxicity (1.5%, with grades 3–4 renal adverse events) (11). Despite low toxicity, whether the combination of Gem and cisplatin is an appropriate option for the elderly patients needs to be validated because cisplatin will be approved by the Japanese government in the near future.

The toxicities of chemotherapy were evaluated only for two cycles. Late-onset adverse effects might occur especially in elderly patients due to deterioration of organ function. Unquestionably, adverse effects for the elderly need to be monitored carefully during all courses of chemotherapy. However, in view of the lack of a consensus of dose setting, our data support the use of first-line Gem for PBCa by the full-dose setting.

In conclusion, our data shows that old age is not a contraindication to full-dose chemotherapy with Gem for PBCa. Gem monotherapy appears to be safe and delivers the same treatment effect even in older patients with PBCa. Chemotherapy using Gem can be applied to elderly patients as well as younger patients, if those patients with well-

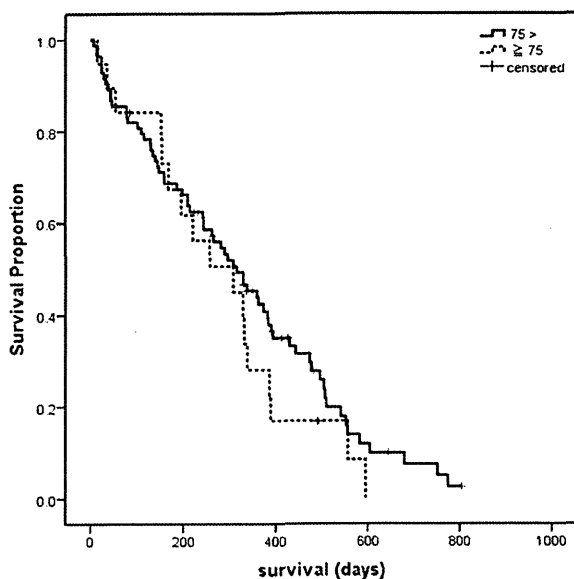


Figure 1. Overall survival in the elderly and in the younger who received gemcitabine alone for unresectable PBCa. The median overall survival days in the elderly and in the younger patients were 308 and 315 days, respectively (*P* = 0.340).

preserved physical status and organ functions are appropriately selected.

Conflict of interest statement

None declared.

References

1. Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003: based on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:850–8.
2. Trimble EL, Carter CL, Cain D, Freidlin B, Ungerleider RS, Friedman MA. Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer* 1994;74(Suppl. 7):2208–14.
3. Yonemori K, Hirakawa A, Komiyama N, Kouno T, Ando M, Fujiwara Y, et al. Participation of elderly patients in registration trials for oncology drug applications in Japan. *Ann Oncol*. 2010 Mar 23. [Epub ahead of print].
4. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341:2061–7.
5. Gebbia V, Galetta D, Caruso M, Verderame F, Pezzella G, Valdesi M, et al. Gemcitabine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin versus ifosfamide + gemcitabine followed by vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin followed by ifosfamide and gemcitabine in stage IIIB-IV non small cell lung carcinoma: a prospective randomized phase III trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer* 2003;39:179–89.
6. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006;24:3657–63.
7. Gebbia V, Galetta D, Lorusso V, Caruso M, Verderame F, Pezzella G, et al. Cisplatin plus weekly vinorelbine versus cisplatin plus vinorelbine on days 1 and 8 in advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized phase III trial of the G.O.I.M. (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). *Lung Cancer* 2008;61:369–77.
8. Furuse J, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, et al. Guidelines for chemotherapy of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:55–62.
9. Heinemann V, Quictzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schonckas H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3946–52.
10. Furuse JMM, Tani H, Nimura Y. A randomized study of gemcitabine/cisplatin versus single-agent gemcitabine in patients with biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl.):15s. abstract.
11. 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.
12. Marchal R, Demols A, Gay F, de Maertelaer V, Arvanitaki M, Hendlisz A, et al. Tolerance and efficacy of gemcitabine and gemcitabine-based regimens in elderly patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2008;36:16–21.

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/m² plus cisplatin 25 mg/m² group as compared with that in the gemcitabine 1,000 mg/m²-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	Koeberle 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, Anthoney 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, Sreenivas 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, Blazzkowsky 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, Mendiboune 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).

Inhibitor of MEK1/2, selumetinib, for biliary tract cancer

Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 5(5), 579–581 (2011)

Junji Furuse^{1†} and
Fumio Nagashima¹

¹Department of Internal Medicine,
Medical Oncology, Kyorin University
School of Medicine, 6-20-2, Shinkawa,
Mitaka, Tokyo, 181-8611, Japan
[†]Author for correspondence:
Tel.: +81 422 47 5511
Fax: +81 422 44 0604
jfuruse@ks.kyorin-u.ac.jp

Evaluation of: Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X *et al.* Multi-institutional Phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J. Clin. Oncol.* 29, 2357–2363 (2011).

It is necessary to establish effective chemotherapy to improve the survival of patients with biliary tract cancer. Although the usefulness of some molecular-targeted agents as first-line therapies has been investigated, none have been found to exert satisfactory efficacy. In this article, we report the results of a Phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancer. Selumetinib is an inhibitor of MEK1/2 targeting the RAS/RAF/MEK/extracellular signal-related kinase pathway. Three out of 28 patients showed a confirmed partial response, representing a response rate of 12%. The median progression-free survival was 3.7 months and the median overall survival was 9.8 months. The most common toxicities were rash, xerostomia and nausea. Most toxicities were grade 1 or 2, and the most common grade 3/4 toxicities were diarrhea and nausea. All toxicities were manageable and reversible. The results warrant further evaluation of the use of selumetinib in patients with metastatic biliary cancer.

KEYWORDS: biliary tract cancer • mitogen-activated protein kinase kinase • molecular targeted therapy • Phase II study • selumetinib

Bile duct cancer is subdivided according to the anatomic location of origin into intrahepatic cholangiocarcinoma, gallbladder cancer, extrahepatic cholangiocarcinoma or cancer of the ampulla of Vater. Although surgery currently remains the only potentially curative treatment for each of the aforementioned diseases, many patients are diagnosed at an unresectable advanced stage of the disease. Chemotherapy has been recognized as a recommended therapy for unresectable biliary tract cancer based on the results of comparative studies between chemotherapy and best supportive care.

Despite the numerous Phase II studies conducted on treatments for advanced biliary tract cancer, no accepted standard treatment for this tumor type has been established as yet owing to the low incidence of this cancer, the small number of patients studied and the lack of adequately powered randomized controlled trials. Recently, randomized controlled trials comparing the combination of cisplatin plus gemcitabine with gemcitabine alone have shown the survival benefit of the former regimen [1,2]. Thus, the combination of gemcitabine plus a platinum

agent (cisplatin or oxaliplatin) has come to be recognized as standard therapy for unresectable biliary tract cancer.

One of the next issues that needs to be addressed is whether molecular-targeted agents might also be effective against biliary tract cancer. To date, although clinical trials of molecular-targeted therapies as monotherapy or in combination with gemcitabine-based regimens have been conducted, no molecular-targeted agent has been confirmed to be of clinical benefit for biliary tract cancer.

Methods & results

This study was a Phase II study of selumetinib monotherapy in patients with unresectable biliary tract cancer, including intra- or extra-hepatic cholangiocarcinoma and gallbladder cancer [3]. Selumetinib is an inhibitor of MEK1/2 targeting the RAS/RAF/MEK/extracellular signal-related kinase (ERK) pathway, which plays a central role in the regulation of cellular processes, including proliferation, apoptosis and metabolism.

The primary objective of this study was to determine the overall response rate, as defined by the Response Evaluation Criteria In Solid

Tumors, and the secondary objectives included evaluation of toxicity, overall survival, progression-free survival, assessment of *BRAF* and *KRAS* mutations, and measurement of phosphorylated (p) ERK and pAKT as indicators of activation of the relevant pathways.

With regard to the starting dose and dosing schedule of selumetinib, the drug was administered orally at 100 mg twice daily in 28-day cycles without interruption. Two levels of dose reductions were planned (50 mg twice daily and 50 mg once daily), with patients taken off the study in the case of a need for any additional dose reductions.

A total of 29 patients were enrolled between December 2007 and January 2009. Three patients showed a confirmed partial response, representing a response rate of 12%. In total, 17 patients (68%) showed stable disease. The majority of patients (52%) showed a decrease in the size of the target lesion. The median progression-free survival was 3.7 months (95% CI: 3.5–4.9) and the median overall survival was 9.8 months (95% CI: 5.97–not available).

The most common toxicities were rash (90%), xerostomia (54%) and nausea (51%). Although most toxicities were grade 1 or 2, the most common grade 3/4 toxicities were diarrhea, nausea and fatigue; in particular, grade 4 fatigue was observed in 4% of the patients. All toxicities were manageable and reversible.

Analyses of biologic markers revealed no *BRAF* V600E mutations. Two patients with short-lived stable disease had *KRAS* mutations. Absence of pERK staining was associated with lack of response and positive immunostaining for pERK was associated with improved overall survival.

Expert commentary

Some growth factors, including EGF receptor (EGFR) and VEGF receptor (VEGFR), and various signal transduction pathways that play important roles in the progression, proliferation and metastasis of various cancers, have been identified. Some studies have demonstrated overexpression of EGFR and VEGFR or mutations of their signaling pathways in biliary tract cancer [4]. Furthermore, biliary tract cancer includes various types of cancers, each with different molecular biological characteristics. For example, overexpression of EGFR has been reported to be observed in 10.7, 5.1, 12.4 and 0% of cases of intrahepatic cholangiocarcinoma, extrahepatic cholangiocarcinoma, gallbladder cancer and cancer of the ampulla of Vater, respectively [5]. Relationships between the presence/absence of various genetic mutations and the efficacy of molecular-targeted agents have been identified in various cancers; for example, the efficacy of anti-EGFR antibodies was limited to colorectal cancer patients with wild-type *KRAS* expression in the tumor. MEK inhibitors, including selumetinib, may be expected to exhibit activity, even against tumors with *KRAS* mutation. There is as yet, however, no consensus on the molecular–biologic characteristics of biliary tract cancer.

Recently, combined gemcitabine plus cisplatin or oxaliplatin therapy has been established as the standard first-line treatment for biliary tract cancer. Usage of molecular-targeted agents has

been focused on as the next step. There are two directions in which molecular-targeted agents can be expected to be applied: one is in combination with standard chemotherapy regimens as first-line therapy, and the other is as monotherapy in second-line chemotherapy. In many patients with progressive disease receiving first-line chemotherapy with the relatively toxic regimen of cisplatin plus gemcitabine or gemcitabine plus oxaliplatin, the general condition is poor and serious cholangitis can easily develop. Less toxic therapy, such as monotherapy with a targeted agent, may be useful in such patients.

In this study, although 11 patients (39%) had a previous history of exposure to prior chemotherapy, there were three objective responses, representing a response rate of 12%, and another 14 patients (68%) showed stable disease [3]. In addition, both the progression-free survival and overall survival compare favorably with published historical controls. These results of selumetinib seem to suggest the promising activity of the drug against biliary tract cancer. Validation is required to confirm the efficacy of MEK inhibitors against biliary tract cancer according to the tumor site or the biological characteristics of the tumor.

Few preclinical studies of molecular-targeted agents for biliary tract cancer have been reported. In an examination conducted using human cholangiocarcinoma cell lines, ZD6474, an inhibitor of VEGFR and EGFR signaling, showed promising anticancer activity [6]. This study revealed that the absence of *KRAS* mutation and presence of EGFR amplification may be potentially predictive molecular markers of the sensitivity of cholangiocarcinoma to EGFR-targeted therapy [6]. Thus, therapeutically beneficial effects of molecular-targeted agents, including MEK inhibitors, may be expected against tumors with *KRAS* mutations and further investigations are warranted to confirm the efficacy.

Five-year view

Molecular-targeted therapy should be established based on the biologic features, and it is important to identify the characteristic biologic features of each of the aforementioned types of cancer of the biliary tract. Furthermore, efficient development of targeted therapy should be advanced based on the identification of appropriate biological markers.

Biliary tract cancer is still a difficult disease to treat. Development of new molecular-targeted agents will hopefully allow for improvement of the survival rates in patients with biliary tract cancer, and individualized therapy using targeted agents can be established according to the tumor's biological features.

Financial & competing interests disclosure

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

Key issues

- Selumetinib is an inhibitor of MEK1/2, and a Phase II study of selumetinib showed promising activity against biliary tract cancer.
- The most common toxicities were rash, xerostomia and nausea, and all toxicities were manageable and reversible.
- Analyses of biologic markers suggested the existence of a relationship between the KRAS and BRAF status, and the efficacy of selumetinib.
- The results warrant further evaluation of the use of selumetinib in patients with metastatic biliary cancer.

References

Papers of special note have been highlighted as:

- of interest
 - of considerable interest
- 1 Valle J, Wasan H, Palmer DH *et al.* Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 362, 1273–1281 (2010).
 - 2 Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi 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* 103, 469–474 (2010).
 - 3 Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X *et al.* Multi-institutional Phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J. Clin. Oncol.* 29, 2357–2363 (2011).
 - 4 Thomas MB. Biological characteristics of cancers in the gallbladder and biliary tract and targeted therapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 61, 44–51 (2007).
 - 5 Nakazawa K, Dobashi Y, Suzuki S *et al.* Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers. *J. Pathol.* 206, 356–365 (2005).
 - 6 Yoshikawa D, Ojima H, Kokubu A *et al.* Vandetanib (ZD6474), an inhibitor of VEGFR and EGFR signalling, as a novel molecular-targeted therapy against cholangiocarcinoma. *Br. J. Cancer* 100, 1257–1266 (2009).
- Preclinical examination of vandetanib in cholangiocarcinoma.



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
(順天堂大学静岡病院)
(消化器内科)

奥坂 拓志
(国立がん研究センター)

金井 文彦
(千葉大学)
(腫瘍内科学)

古瀬 純司
(杏林大学)
(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たが、当初有効な薬物療法はまったくありませんでし

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いう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。何もないところに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さまざまとみました。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。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す。その方がかえ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)

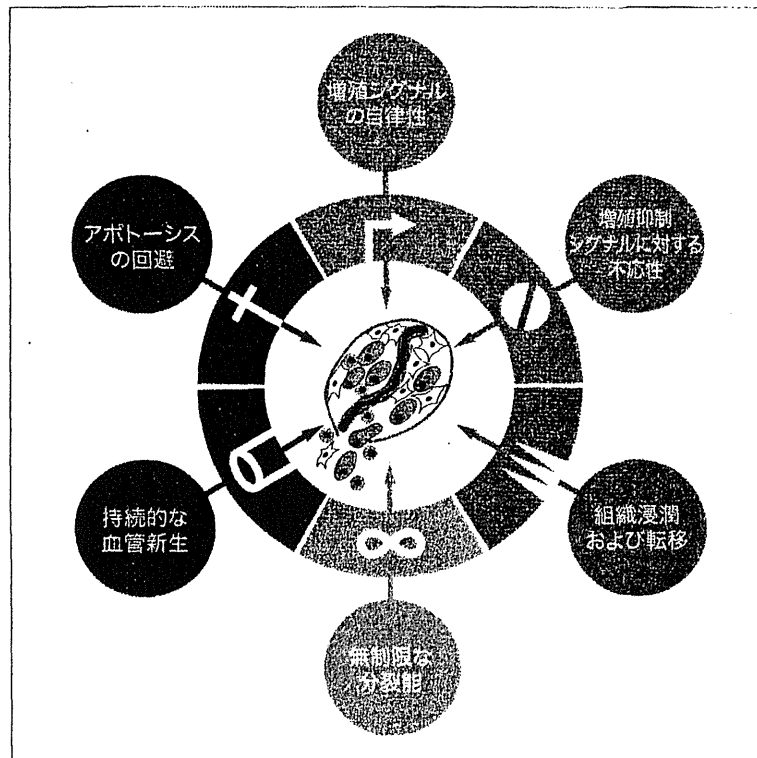
肺癌にはゲフィチニブがよく効きます。癌の原因遺伝子が作り出す分子にspecificに効く薬が、本当の分子標的薬だと思います。

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のだろうか、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か。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、その後にタルセバがでたということで臨床評価はいかがのでしょうか。

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、そういう臨床的など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のでしょうか。

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ね。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。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ビンやS-1を使ってみて、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ビ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るって、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。でも多少動きがでてきていますし、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、切除ができても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りますから、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増殖に関係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リ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ぐらいですが、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(アフィニートール)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。

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ぐ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ます。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せんか。

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管理が可能です。

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鵜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