

Table 2. 切除不能胆道癌に対する分子標的薬の治療成績

Regimen	n	Response rate	Median PFS	Median OS	Author (year)
Erlotinib	42	7%	2.6mo	7.5mo	Philip (2006) <sup>25)</sup>
Lapatinib	17	0%	1.8mo	5.2mo	Ramanathan (2009) <sup>26)</sup>
Sorafenib	36	6%	2mo	6mo	El-Khoueiry (2007) <sup>27)</sup>
Sorafenib	46	2%	2.3mo	4.4mo	Bengala (2010) <sup>28)</sup>
Bevacizumab/erlotinib	34	20%	-	-	Holen (2008) <sup>29)</sup>
Gemcitabine/oxaliplatin/bevacizumab	35	40.0%	7.0mo	12.7mo	Zhu (2010) <sup>30)</sup>
Gemcitabine/oxaliplatin/cetuximab	30	63.3%	8.3mo	12.7mo	Gruenberger (2009) <sup>31)</sup>
Gemcitabine/oxaliplatin	51	16.7% (n = 18)	5.0mo	-	Malka (2009) <sup>32)</sup>
Gemcitabine/oxaliplatin/cetuximab	50	11.1% (n = 18)	7.0mo	-	

PFS : progression-free survival. OS : overall survival.

Table 3. 胆管癌と胆嚢癌に対する化学療法の治療成績

Author (year)	Tumor site	n	Response rate	Tumor control rate	Median OS
Eckel (2007) <sup>33)</sup>	Cholangiocarcinoma	500	20.2% <sup>a</sup>	59.7%	9.3mo <sup>b</sup>
	Gall bladder cancer	471	34.4%	60.5%	7.2mo
Yonemoto (2007) <sup>34)</sup>	Intrahepatic cholangiocarcinoma	126	6.0%	54.0%	8.4mo <sup>c</sup>
	Extrahepatic cholangiocarcinoma	97	5.7%	54.2%	10.2mo <sup>d</sup>
	Gall bladder cancer	169	10.6%	57.4%	6.5mo

OS : overall survival. <sup>a</sup> p = 0.904. <sup>b</sup> p = 0.048. <sup>c</sup> p = 0.072. <sup>d</sup> p = 0.029.

## II 化学療法における胆管癌の特徴

胆道癌に対する化学療法では、通常、肝内および肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌が一括して臨床試験で扱われている。しかし、これらの疾患は、薬物に対する感受性や予後など異なる点も多く、別のがん種として検討する必要性もしばしば指摘される。1985年から2006年までに公表された104の第II相試験(112治療群, 2810例)を解析したpooled analysisでは、胆嚢癌で有意に高い奏効率が得られるものの、予後は胆管癌で良好であることが示されている(Table 3)<sup>33)</sup>。またわが国で行われた全身化学療法施行例の後ろ向き検討でも胆嚢癌で奏効率が高いものの、胆管癌で化学療法後の予後が良い傾向を認めている(Table 3)<sup>34)</sup>。

前向き研究でも胆管癌と胆嚢癌を比較した成績がいくつか報告されている。最近のGEM単独とGC療法の比較試験(ABC-02試験)のサブグループ解析によるハザード比は、胆管癌ではGEM群とGC療法群で差は認めなかったのに対し(0.73, 95%CI: 0.43~1.23)、胆嚢癌ではGC療法で良好な成績が得られている(0.61, 95%CI: 0.42~0.89)<sup>19)</sup>。つまり、胆管癌と胆嚢癌では薬剤による効果の発現が異なる傾向を認めている。一方、わが国で行われたUFT+doxorubicin併用療法の第II相試験において、85例での予後因子を解析したところ、performance statusに続いて、胆嚢癌が非胆嚢癌に比べ強い予後不良因子として挙げられた(Table 4)<sup>35)</sup>。

以上のように、胆管癌では化学療法による直接

Table 4. UFT + DXR 併用化学療法施行切除不能胆道癌例における予後因子<sup>35)</sup>

Variables		n	Median OS	Hazard ratio	95%CI	p-value
ECOG PS	0	61	8.2mo	1		0.001
	1	24	4.3mo	2.52	1.44 ~ 4.42	
Disease site	ICC/ECC/AV	43	8.4mo	1		0.014
	GBC	42	5.4mo	1.88	1.14 ~ 3.12	
T-factor	T1-3	62	8.1mo	1		0.035
	T4	23	5.0mo	1.93	1.05 ~ 3.56	
LDH	< 300	67	8.1mo	1		0.043
	≥ 300	18	4.8mo	1.85	1.02 ~ 3.35	
CA19-9	< 1000	59	8.1mo	1		0.067
	≥ 1000	26	5.2mo	1.73	0.96 ~ 3.11	

OS : overall survival, PS : performance status, ICC : intrahepatic cholangiocarcinoma, ECC : extrahepatic cholangiocarcinoma, GBC : gallbladder cancer, AV : ampulla of Vater cancer.

の抗腫瘍効果は低いものの生存期間は比較的長いことが示唆されている。胆道癌の化学療法を行う際には、疾患の差を念頭に置いた実施や臨床試験の計画が必要である。

### III 術後補助療法の展望

胆管癌をはじめとする胆道癌では根治切除が行われた症例でも早期再発が多く、その予後は不良である。したがって治癒率の向上のためには再発防止を目的とした有効な術後補助療法の確立が必要である。胆道癌ではこれまで術後補助療法のランダム化比較試験はほとんど行われておらず、わが国で行われた術後補助化学療法（mytomicin C+5-FU 併用）と手術単独の比較試験のみである<sup>36)</sup>。この試験では、膵癌 158 例、胆管癌 118 例、胆嚢癌 112 例、乳頭部癌 48 例の適格例について疾患ごとに解析され、胆嚢癌では 5 年生存率は化学療法群 26.0% に対し、切除単独群 14.4% と化学療法群で有意に予後良好であった、と報告されている。一方、胆管癌では 5 年生存率は化学療法群 26.7% に対し、切除単独群 24.1% と差を認めていない。切除不能胆道癌における化学療法の成績を考えると、術後補助療法では直接的抗腫瘍効果の出やすい胆嚢癌の方が、有用性が期待できることが示唆されている。

切除不能胆道癌で使われている GEM と S-1 が術後補助療法でも有用性が期待され、わが国では現在 GEM 単独あるいは GEM 併用療法による臨床試験がいくつか行われている。その中で、NPO 法人名古屋外科支援機構による第 III 相試験 (BCAT) は胆管癌のみを対象とした GEM と手術単独のランダム化比較試験であり、300 例の症例集積を予定して実施中である。一方、英国では capecitabine と observation による第 III 相試験が 360 例を目標に行われている。今後、切除不能胆道癌と同様、エビデンスに基づいた治療法が確立されるものと考えられる。一方では、これらの大規模な第 III 相試験はいずれも 300 例以上の症例を必要としており、比較的患者数の少ない胆道癌では完遂が容易ではない。また胆道癌の手術では胆道再建や消化管バイパスなどがほぼ全例で行われることから、胆管炎や消化管障害などのリスクもあり、他の疾患とは違った慎重な開発が必要と考えられる。

### おわりに

胆道癌に対する治療上、化学療法の役割は大きく、予後の改善には有効な化学療法の確立が必須である。最近の数年、GEM や S-1 の導入により、胆道癌の予後は明らかに改善しつつあり、GC 療

法のように大規模な比較試験に基づいた標準治療も確立してきた。一方、胆道癌の中で、胆管癌と胆嚢癌は化学療法の治療成績は異なることも示唆されている。さらに、胆管癌や胆嚢癌の区別だけでなく、分子生物学的な遺伝子変異も念頭において薬剤の開発も必要と考えられる。

#### 文 献

- 1) 日本肝癌研究会：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約。2000年11月 第4版，金原出版，東京，2001
- 2) 日本胆道外科研究会：外科・病理 胆道癌取扱い規約（第4版），金原出版，東京，1997
- 3) Ikai I, Arii S, Okazaki M, et al: Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res* 37; 676-691: 2007
- 4) 財団法人がん研究振興財団：がんの統計'08, [http://ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2008\\_jp.html](http://ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2008_jp.html)
- 5) Inoue K, Makuuchi M, Takayama T, et al: Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery* 127; 498-505: 2000
- 6) Shirabe K, Shimada M, Harimoto N, et al: Intrahepatic cholangiocarcinoma: its mode of spreading and therapeutic modalities. *Surgery* 131 (1 Suppl); S159-S164: 2002
- 7) Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, et al: Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 26; 687-693: 2002
- 8) Nagakawa T, Kayahara M, Ikeda S, et al: Biliary tract cancer treatment: results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9; 569-575: 2002
- 9) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, et al: Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 57; 647-653: 2006
- 10) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al: Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 91; 1769-1774: 2004
- 11) Furuse J, Okusaka T, Boku N, et al: S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 62; 849-855: 2008
- 12) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン。2007
- 13) Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al: Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 23; 2332-2338: 2005
- 14) Cho JY, Paik YH, Chang YS, et al: Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 104; 2753-2758: 2005
- 15) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al: Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65; 1101-1107: 2010
- 16) André T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al: Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 15; 1339-1343: 2004
- 17) Harder J, Riecken B, Kummer O, et al: Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer* 95; 848-852: 2006
- 18) Valle JW, Wasan H, Johnson P, 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* 101; 621-627: 2009
- 19) 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
- 20) Furuse J, Okusaka T, Miyazaki M, et al: A randomized study of gemcitabine/cisplatin versus single-agent gemcitabine in patients with biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 27 (suppl); 221s (abstr 4579): 2009
- 21) Dwary AD, Sharma A, Mohanti BK, et al: A randomized controlled trial (RCT) comparing best supportive care (BSC), 5-FU plus folinic acid (FUFA) and, gemcitabine plus oxaliplatin (Gem-Ox) in management of unresectable gallbladder cancer (GBC). *J Clin Oncol* 27 (suppl); 207s (abstr 4521): 2009
- 22) Thomas MB: Biological characteristics of cancers in the gallbladder and biliary tract and targeted therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 61; 44-51: 2007
- 23) Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, et al: Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 98; 418-425: 2008
- 24) Yoshikawa D, Ojima H, Kokubu A, et al: Vandetanib (ZD6474), an inhibitor of VEGFR and EGFR signalling, as a novel molecular-targeted therapy

(27)

- against cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 100: 1257-1266 : 2009
- 25) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al: Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 24 : 3069-3074 : 2006
- 26) Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al: A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 64 : 777-783 : 2009
- 27) El-Khoueiry AB, Rankin C, Lenz HJ, et al: SWOG 0514: A phase II study of sorafenib (BAY 43-9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas. *J Clin Oncol* 25 (suppl):232s (abstr 4639) : 2007
- 28) Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, et al: Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 102 : 68-72 : 2010
- 29) Holen KD, Mahoney MR, LoConte NK, et al: Efficacy report of a multicenter phase II trial testing a biologic-only combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer (BC): A Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* 26 (suppl):218s (abstr 4522) : 2008
- 30) Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, 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* 11 : 48-54 : 2010
- 31) Gruenberger B, Schueller J, Tamandl D, et al: K-ras status and response in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma treated with cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX): a single center phase II study. *J Clin Oncol* 27 (suppl) : 223s (abstr 4586) : 2009
- 32) Malka D, Trarbach T, Fartoux L, 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* 27 (suppl): 206s (abstr 4520) : 2009
- 33) Eckel F, Schmid RM: Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 96 : 896-902 : 2007
- 34) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, et al: A multicenter retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37 : 843-851 : 2007
- 35) Furuse J, Okusaka T, Ohkawa S, et al: A phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin and prognostic factors in patients with unresectable biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65 : 113-120 : 2009
- 36) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al: Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 95 : 1685-1695 : 2002

(論文受領, 平成 22 年 4 月 26 日)  
 受理, 平成 22 年 5 月 10 日)

## 胆膵診療に必須な細胞診・生検診断の知識

## 胆膵診療における細胞診・生検診断の意義\*

古瀬 純司<sup>1)</sup>・鈴木英一郎<sup>1)</sup>・廣川 智<sup>1)</sup>・北村 浩<sup>1)</sup>・長島 文夫<sup>1)</sup>

要約：癌診断の確定は組織や細胞による病理組織診断が基本である。胆道・膵癌では組織採取のアプローチが難しく、治療前の病理診断が行われずに治療が進められることも少なくない。化学療法や放射線療法が行われる切除不能例では病理診断が必須である。特に、遠隔転移のない切除不能局所進行例では、悪性腫瘍かどうかの確認が永遠につかないことになってしまうし、不要な治療を長期に継続することになりかねない。また悪性腫瘍の診断だけでなく、治療法あるいは抗癌剤の選択からも組織型を確認することが必要である。最近の分子標的治療では組織のバイオマーカーの発現や遺伝子変異の有無により、薬剤の適応や感受性に差がある場合も出てきている。今後、新しい治療法の開発や適切な治療薬の選択などで、組織診断はさらに重要な位置を占めていくものと考えられる。

Key words：胆道癌，膵癌，病理組織診断，バイオマーカー

## はじめに

癌診断においては、病理組織診断が最終確定であり、癌治療を行っていく上で、病理学的確定診断が必須である。画像診断の進歩は大きく、悪性腫瘍の診断の精度は格段に上がっているが、良性腫瘍と鑑別が難しい場合も少なくない。遠隔転移を有する場合には、一般に化学療法が治療選択となるが、組織型によって薬剤の選択も異なることもある。また、最近の化学療法においては分子標的薬が用いられることも多く、バイオマーカーの発現や遺伝子変異がその有効性に大きくかかわってくる。癌治療においては今まで以上に組織診断が重要となってきている。本稿では、今回の特集である胆道・膵疾患における細胞診・生検診断のイントロダクションとして、組織診断の意義について述べる。

## I. 切除手術例における術前組織診断

画像診断の最新の進歩によっても完全ではなく、膵癌、胆道癌と術前診断された切除例において、病理により5~21%が良性疾患と最終診断がされているとの報告もある<sup>1-4)</sup>。特に胆管癌では術前診断が難しく、細胞診でも擬陽性が認められる。術前組織診断は画像上明らかな悪性所見があれば、穿刺による播腫を避ける意味で、行うべきではないが、膵癌、胆道癌の根治治療は現在のところ外科切除しかなく、手術侵襲も少なくないことから、画像診断上確実な診断が困難な場合は、術前の病理組織診断が必要である。

Gerhardsら<sup>3)</sup>は肝門部胆管癌が疑われて切除された132例中20例(15%)が硬化性胆管炎などの良性狭窄であったとしている。Claytonら<sup>4)</sup>のprospicitveな集計によると、胆道癌として手術された56例中12例が良性の最終診断となり、12例中9例で術前に細胞診あるいは組織診が行われ、2例で悪性所見が得られていたとしている。また、7例では悪性所見なし、あるいは診断困難であり、胆汁細胞診やbrushによる細胞診や組織診にも限界がある。

胆道・膵癌では画像診断の難しさに加え、細胞診の偽陰性も少なくなく、信頼できる細胞診や組織診のア

\* Significance of Pathological Examination in Biliary Tract and Pancreatic Cancer

1) 杏林大学医学部腫瘍内科 (〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2)

表 1 初診時の血液検査データ

WBC	5,500/ $\mu$ l	AST	45 IU/l	T-BIL	0.5 mg/dl
Neutro	3,000/ $\mu$ l	ALT	61 IU/l	D-BIL	0.2 mg/dl
Hb	14.1 g/dl	LDH	386 IU/l	TP	7.4 g/dl
Plt	$20.6 \times 10^4/l$	$\gamma$ -GTP	534 IU/l	ALB	3.7 g/dl
Prothrombin time	97%	ALP	890 IU/l	CEA	4.4 ng/ml
		UN	20.8 mg/dl	CA19-9	40.6 U/ml
		CRE	1.1 mg/dl		

ブローチの確立が必要である。

## II. 切除不能例における病理組織診断

切除不能膵・胆道癌の治療は、通常、化学療法あるいは放射線療法が行われ、これらの治療を行う前には病理診断が必須である。膵・胆道癌を含む固形癌の化学療法では完全消失はほとんど望めず、縮小あるいは病勢安定による延命が目標であり、画像診断で病変の大きさ、数を目安に、増悪するまで治療を続ける。万一、良性疾患だったとすると、病状の増悪はないことになり、延々と副作用に耐えながら化学療法を続けることになる。

放射線療法は一般に遠隔転移のない局所進行例に行われる。局所進行例は切除例に比べ、当然病変の大きな、より局所浸潤の強い傾向にあるが、それでも画像診断では炎症性疾患との鑑別が困難な場合にもときに遭遇する。放射線療法は切除手術に比べ直接の侵襲は少ないかもしれないが、さまざまな合併症が認められ、数年後の消化管出血による合併症死亡もありうる。局所進行癌では画像診断による悪性の決定的な診断は困難であり、特に組織診断は必須である。

遠隔転移例なら組織診断はいらぬという議論がある。画像診断上多発の遠隔転移があれば、悪性腫瘍の診断は確実である。しかし、画像所見では組織型の診断はできない。膵癌、胆道癌とも90%以上が腺癌であり、ともにゲムシタピン（以下GEM）を中心とした薬剤が標準治療として用いられる。しかし数%は腺癌以外であり<sup>5,6)</sup>、予後も薬剤の選択も全く異なる。膵神経内分泌腫瘍であれば、エベロリムスやスニチニブなどの分子標的薬の有用性も報告されてきている<sup>7,8)</sup>。肝転移でも切除適応になる場合もある。また低分化神経内分泌癌であれば、GEMやS-1の効果はほとんど期待できず、通常シスプラチン+エトポシド併用療法が行われる<sup>9)</sup>。

以下に、われわれが経験した胆嚢に発症した神経内分泌癌の1例を示す。

## ■症例 シスプラチン+エトポシド併用療法が奏効した多発肝転移を有する胆嚢癌

66歳、男性。200X年7月、腹痛を主訴に近医受診し、胆嚢癌が疑われ、総合病院外科を受診するも、切除不能と診断される。200X年8月17日、当院腫瘍内科受診となる。

血液検査では軽度の肝・胆道系酵素とCA19-9の軽度の上昇を認めるのみであった（表1）。造影CT検査では胆嚢から肝右葉に浸潤する腫瘍とリンパ節転移を認めた（図1）。8月18日、入院の上、超音波映像下に経皮的組織生検を施行し、翌日退院。

8月25日、外来にて「一部神経内分泌成分を含んだ未分化癌」の病理診断結果を確認し、治療方法を相談。「一部神経内分泌成分を含む」ことからシスプラチン+エトポシド併用療法も考慮したが、入院を要することなどから、外来で早々に実施可能なGEM+S-1併用療法を実施することとなった。

8月27日よりGEM+S-1併用療法を開始。皮疹（Grade 2）、白血球および好中球減少（Grade 1）を認め、2コース後の画像評価で病勢増悪を確認した（図2）。同時に、全身状態の低下および閉塞性黄疸の合併を認め、200X年10月5日入院となる。両側肝内胆管にチューブステント留置し、黄疸の改善が得られた。「神経内分泌成分を含む」という病理診断を根拠に、10月15日よりシスプラチン+エトポシド併用療法を開始した。

同治療法2コース後腫瘍縮小を認め、4コースの治療でPRが確認された（図3）。

## III. バイオマーカー検索の意義

最近の薬物療法において、分子標的薬の役割がきわめて大きくなってきている。分子標的薬とは、癌細胞の持つ特異的な性質を分子レベルでとらえ、それを標的として効率よく作用するようにつくられた薬であり、特定の分子を標的として狙い撃ちしてその機能を抑え、癌細胞の増殖、転移、進展を阻止する。また、癌細胞と正常細胞の違いを遺伝子レベル、分子レベル

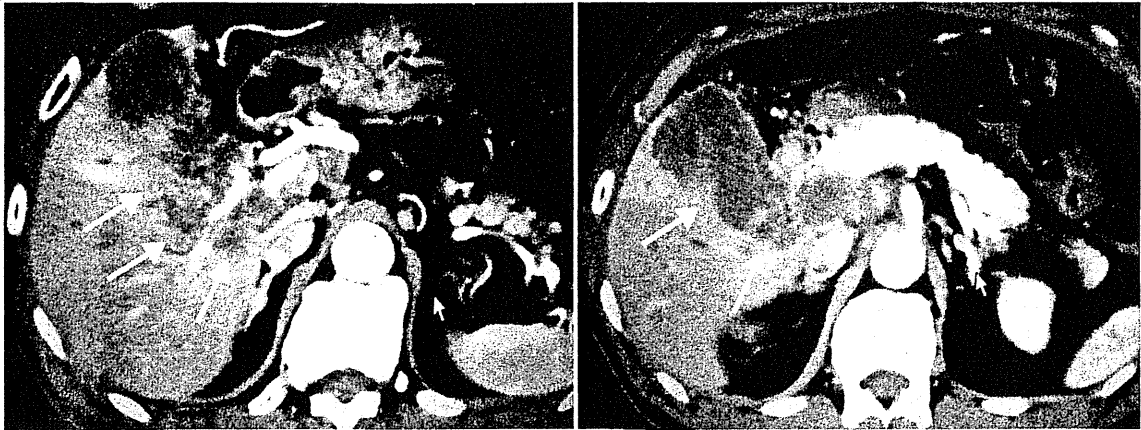


図 1 初診時の CT 検査所見  
胆嚢から肝右葉に浸潤する腫瘍とリンパ節転移を認める。



図 2 GEM+S-1 併用療法 2 コース施行後、腫瘍の増大を認めた。



図 3 シスプラチン+エトポシド併用療法 2 コース施行により、腫瘍の著明な縮小が得られた。

で解明し、癌の増殖や転移に必要な分子を特異的に抑えることから、正常細胞への影響は少ないというコンセプトである。

分子標的薬は当然ターゲットとなる分子が発現していなければ効果が期待できるはずはなく、分子標的の

発現の確認が必須となる。たとえば乳癌において HER2 陽性であれば、HER2 に対する抗体薬であるトラスツマブの使用はもはや欠かせない治療戦略である。つまり、乳癌組織の HER2 検索をしなければ治療選択もできない時代である。

標的となる分子あるいは一連のシグナル伝達路のなかの遺伝子変異が分子標的薬の有効性に関わっていることも明らかになってきた。たとえば、非小細胞肺癌におけるEGFRチロシナーゼ阻害剤であるゲフィチニブとエルロチニブでは、腺癌、東洋人、女性、非喫煙者で高い奏効率が得られ、さらにEGFRの変異との関連が明らかになった<sup>10,11)</sup>。つまり、わが国の非小細胞肺癌では42~56%にEGFRのexon 19と21に点変異を認め、変異を有する非小細胞肺癌では80%以上の奏効率が得られている<sup>12,13)</sup>。大腸癌ではEGFRに対するモノクローナル抗体セツキシマブやパニツムマブが抗癌剤との併用あるいは単独で用いられるが、EGFRのMAPK経路の下流にあるK-ras遺伝子の変異の有無で有効性が異なることも明らかとなってきた<sup>14,15)</sup>。2010年4月、K-ras遺伝子変異の検索が保険適応に承認され、抗EGFR抗体薬はK-ras遺伝子変異のない野生型の、効果が期待できる対象に絞って適応できる体制ができてきている。このような、効果の期待できる対象を明らかにし、効率的に治療戦略を立てることは、医療経済上も重要な問題である。

残念ながら胆道、膵癌では臨床の場で使用できる分子標的薬はまだない。膵癌ではGEM+エルロチニブ併用療法とGEM単独治療との大規模な比較試験により、統計学的に有意なエルロチニブの上乗せ効果が報告されている<sup>16)</sup>。しかし、その差はわずかであり、どのような対象がその利益を得るのか、どのような対象に使用すればよいのかが、今後の課題となっている。また、現在新しい分子標的薬も数多く開発されており、臨床試験の段階から組織のバイオマーカーの発現などその薬剤の効果予測因子を検索することが求められている。

## おわりに

組織・細胞診断、組織採取は一般臨床における治療戦略の決定でも新しい治療薬の開発でも必須の時代となっている。より有効なかつ効率的な治療法の選択は組織診断なしにはできない。これまで、胆道・膵癌では患者の負担や医療側の都合で見送られがちな組織診断であるが、一般臨床でも臨床研究でもその意義や必要性を再確認する必要がある。胆道癌、膵癌でも近い将来、分子標的薬が一般に使われる時代になると、腫瘍組織のバイオマーカーの発現や遺伝子変異に応じて治療選択も決まる。「No sample is no science」である。したがって、より安全かつ確実な組織や細胞の採取のシステムの確立や技術の習得が必要であり、また

精度の高い組織診断、分子・遺伝子学的診断法の確立も求められる。

## 参考文献

- 1) Smith CD, Behrns KE, van Heerden JA, et al. : Radical pancreatoduodenectomy for misdiagnosed pancreatic mass. *Br J Surg* **81** : 585-589, 1994.
- 2) van Gulik TM, Reeders JW, Bosma A, et al. : Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. *Gastrointest Endosc* **46** : 417-423, 1997.
- 3) Gerhards MF, Vos P, van Gulik TM, et al. : Incidence of benign lesions in patients resected for suspicious hilar obstruction. *Br J Surg* **88** : 48-51, 2001.
- 4) Clayton RA, Clarke DL, Currie EJ, et al. : Incidence of benign pathology in patients undergoing hepatic resection for suspected malignancy. *Surgeon* **1** : 32-38, 2003.
- 5) 日本膵臓学会膵癌登録委員会 : 膵癌全国登録調査報告. *膵臓* **16** : 115-147, 2001.
- 6) Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. : Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma : consensus document. *Gut* **51** (Suppl VI) : vi 1-vi 9, 2002.
- 7) Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. : Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy : a phase II trial. *J Clin Oncol* **28** : 69-76, 2010.
- 8) Vinik A, Bang Y, Raoul J, et al. : Patient-reported outcomes (PROs) in patients (pts) with pancreatic neuroendocrine tumors (NET) receiving sunitinib (SU) in a phase III trial. *J Clin Oncol* **28** suppl : 301s (abstr 4003), 2010.
- 9) Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. : Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* **54** Suppl 4 : iv 1-16, 2005.
- 10) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. : Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* **350** : 2129-2139, 2004.
- 11) Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. : Erlotinib in lung cancer- molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* **353** : 133-144, 2005.
- 12) Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. : Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with post-operative recurrence. *J Clin Oncol* **23** : 2513-2520, 2005.
- 13) Sugio K, Uramoto H, Ono K, et al. : Mutations within



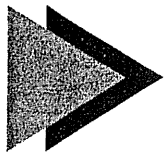
the tyrosine kinase domain of EGFR gene specifically occur in lung adenocarcinoma patients with a low exposure of tobacco smoking. *Br J Cancer* **94** : 896-903, 2006.

- 14) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. : Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **360** : 1408-1417, 2009.
- 15) Bokemeyer C, Kohne C, Rougier P, et al. : Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for

metastatic colorectal cancer (mCRC) : Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* **28** suppl : 262s (abstr 3506), 2010.

- 16) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. : Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* **25** : 1960-1966, 2007.

\* \* \*



## 4. 抗癌剤【肝胆膵】

ふるせじゅんじ  
古瀬純司

杏林大学医学部 腫瘍内科

### 最近の動向

肝細胞癌では RAF, VEGFR-1-3, PDGFR- $\beta$ などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬 sorafenib が第Ⅲ相試験により新しい標準化学療法として確立し、アジア太平洋地域でのランダム化比較試験でも再現性が得られている。さらに他の分子標的薬による多くの臨床試験が行われてきている。胆道癌では gemcitabine (GEM) 単独と GEM+cisplatin 併用療法による大規模な第Ⅲ相試験が行われ、GEM+cisplatin 併用療法が標準治療として確立されてきている。その他 oxaliplatin, capecitabine, S-1 などと GEM との併用療法が行われており、分子標的薬の上乗せ治療も試みられてきている。膵癌では分子標的薬を含め、いくつかの大規模な比較試験が行われているが、GEM 単独治療に代わる標準治療は確立していない。術後補助療法では第Ⅲ相試験により GEM 単独治療が標準治療として確立している。

### はじめに

肝・胆道・膵癌は、いずれも予後不良であり、これまで薬剤の感受性の悪い癌腫として認識されてきた。しかし、切除不能の状態や術後補助療法など薬物療法の役割はますます重要となっており、新しい薬剤の開発に伴って、標準治療も確立してきている。

膵癌と胆道癌における基本的薬剤は塩酸ゲムシタビン (GEM) であるが、それぞれエビデンスが異なり、標準治療も変わりつつある。また肝細胞癌では分子標的薬の有用性が示され、初めて標準治療薬が確立された。本項では肝・胆道・膵癌における薬物療法の最近の動向をまとめる。

### 肝細胞癌

肝細胞癌の治療は一般に局所治療が主体であり、標準的薬物療法は確立していなかった。しかし、肝外転移例や局所治療で制御不能困難な例に対する全身治療の必要性から有効な薬物療法の確立が望まれており、分子標的薬を中心に多くの実績が報告されてきている。その中で、sorafenib は EGFR の下流である RAF キナーゼと、血管新生に関係する VEGFR-1-3, PDGFR- $\beta$ などを標的

表1 進行肝細胞癌に対する分子標的薬を用いた化学療法の治療成績

Agent	n	Response	Median TTP	Median OS	Author (year)
Sorafenib	299	2.3%	5.5 mo	10.7 mo <sup>a</sup>	Llovet (2008) <sup>1)</sup>
Placebo	303	0.7%	2.8 mo	7.9 mo	
Sorafenib	150	3.3%	2.8 mo	6.5 mo <sup>b</sup>	Cheng (2009) <sup>2)</sup>
Placebo	76	1.3%	1.4 mo	4.2 mo	
Bevacizumab/erlotinib	40	25%	9.0 mo*	15.6 mo	Thomas (2009) <sup>3)</sup>
Sunitinib	34	2.9%	4.1 mo	9.8 mo	Zhu (2009) <sup>4)</sup>
Sunitinib	37	2.7%	5.3 mo	8.0 mo	Faivre (2009) <sup>5)</sup>
Lapatinib	40	5.0%	2.3 mo*	6.2 mo	Ramanathan (2009) <sup>6)</sup>

TTP : time to progression, OS : overall survival, \* progression-free survival

<sup>a</sup>Hazard ratio (sorafenib/placebo) 0.69 (95% CI. 0.55~0.87), p<0.001

<sup>b</sup>Hazard ratio (sorafenib/placebo) 0.68 (95% CI. 0.50~0.93), p=0.014

とするマルチキナーゼ阻害薬であり、2007年、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で sorafenib とプラセボとのランダム化比較試験 (SHARP 試験) において生存期間の延長が報告された (表1)<sup>1)</sup>。以降、sorafenib は進行肝細胞癌に対する標準治療薬として広く用いられつつある。ヨーロッパを中心に行われた SHARP 試験に続き、絶対的に患者数が多く、B型肝炎が主たる原因であるアジアを中心に Asia-Pacific 試験が行われた<sup>2)</sup>。Asian-Pacific 試験では SHARP 試験と同じ 400 mg/回、1日2回内服 (800 mg/day) の用法用量を用いて、sorafenib とプラセボに2:1で割り付けられた。その結果、無増悪期間 (TTP) と全生存期間 (OS) のハザード比は SHARP 試験と同等の成績が得られ、肝細胞癌の疫学や地域での違いに関係なく sorafenib の有効性が確認された (表1)。2009年5月、我が国でも sorafenib が肝細胞癌に対する適応が承認され、一般臨床で用いられている。

分子標的薬では、従来の抗癌剤と異なる副作用が報告されている。sorafenib の二つの第Ⅲ相試験でも手足皮膚反応 21~45%、下痢 25~39%、皮疹 16~20%、高血圧 5~19%などが主な有害反応として挙げられ<sup>1,2)</sup>、これらに対する対応が必要である。さらに sorafenib の市販後調査により、肝不全や脳症、早期死亡に関する blue letter も出ており、適正使用や安全対策が課題となっている。

sorafenib の成功に続き、多くの分子標的薬で単独あるいは併用により第Ⅱ相試験が行われている。最近論文として公表されたものとしては、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬である erlotinib と VEGF に対するモノクローナル抗体である bevacizumab との併用療法、VEGFR や PDGFR, c-kit を標的としたマルチキナーゼ阻害薬 sunitinib および EGFR と Her-2/neu のチロシンキナーゼ阻害薬 lapatinib が挙げられる (表1)<sup>3~6)</sup>。sunitinib はすでに sorafenib との大規

- 1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359 : 378-390, 2008
- 2) Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al : Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 10 : 25-34, 2009
- 3) Thomas MB, Morris JS, Chadha R et al : Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 27 : 843-850, 2009
- 4) Zhu AX, Sahani DV, Duda DG et al : Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma : a phase II study. J Clin Oncol 27 : 3027-3035, 2009
- 5) Faivre S, Raymond E, Boucher E et al : Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma : an open-label, multicentre, phase II study. Lancet Oncol 10 : 794-800, 2009
- 6) Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA et al : A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. Cancer Chemother Pharmacol 64 : 777-783, 2009

表2 切除不能進行胆道癌に対する化学療法の治療成績

Agent	n	Response	Median TTP	Median OS	Author (year)
GEM	44	22.6%	4.0 mo	—	Valle (2009) <sup>7)</sup>
GEM/cisplatin	42	27.8%	8.0 mo	—	
GEM/oxaliplatin	70	14.9%	3.4 mo*	8.8 mo	Andre (2008) <sup>8)</sup>
GEM/oxaliplatin	40	15.0%	4.2 mo	8.5 mo	Kim (2009) <sup>9)</sup>
GEM/oxaliplatin	53	18.9%	4.8 mo*	8.3 mo	Chen (2009) <sup>10)</sup>
GEM/capecitabine	44	25.0%	7.2 mo	13.2 mo	Koeberle (2008) <sup>11)</sup>
GEM/S-1	35	34.3%	5.9 mo	11.6 mo	Sasaki (2009) <sup>12)</sup>
Oxaliplatin/5-FU/LV	32	18.8%	3.7 mo	7.0 mo	Chen (2009) <sup>13)</sup>
UFT+DXR	61	6.6%	1.6 mo*	6.5 mo	Furuse (2009) <sup>14)</sup>
Lapatinib	17	0%	1.8 mo*	5.2 mo	Ramanathan (2009) <sup>6)</sup>

TTP : time to progression, OS : overall survival, \*progression-free survival  
 GEM : gemcitabine, 5-FU : 5-fluorouracil, DXR : doxorubicin, LV : leucovorin

模なランダム化比較試験が行われ、erlotinib と bevacizumab 併用療法も sorafenib との小規模な比較試験が行われている。その他、多くの分子標的薬が肝細胞癌で開発されており、学会での報告は多数あり、第Ⅲ相試験に進んでいるものもいくつか出てきている。

## 胆道癌

胆道癌における化学療法はこれまで大規模な比較試験は行われておらず、様々な薬剤が第Ⅱ相試験として試みられてきた。特に GEM、プラチナ系薬剤、新規フッ化ピリミジン剤 (S-1, capecitabine) が基本薬剤として多く用いられている。最近論文として報告された第Ⅱ相試験は GEM+プラチナ製剤、GEM+フッ化ピリミジン剤、その他に分けられる (表2)<sup>7-14)</sup>。

GEM 単独治療と GEM+cisplatin (Cis/Gem) 併用療法のランダム化第Ⅱ相試験 (ABC-01 試験) が6ヵ月での無増悪生存率 (6mo PFS) を主要評価項目として行われた。GEM 単独群の 6mo PFS 45.5% に対し Cis/Gem 群 57.1% と併用療法で良好な成績が得られたことから<sup>7)</sup>、ひき続いて大規模な第Ⅲ相試験 (ABC-02 試験) が行われた。2009 年の ASCO にてその結果が報告され、Cis/Gem 療法群において有意な生存期間の延長が確認されている。Cis/Gem 併用療法では、GEM は標準用量の 1000 mg/m<sup>2</sup>, 30 分点滴静注, cisplatin は 1 回 25 mg/m<sup>2</sup> と低用量で投与された。いずれの薬剤も週 1 回、2 週連続投与後、1 週休薬の 3 週を 1 サイクルとするレジメンであり、有害事象は GEM 単独と大きな差はなかったとされている。今後、進行胆道癌における標準治療として確立されていくものと考えられる。

GEM+oxaliplatin (Gemox) 療法も、プラチナ製剤との併用療法として以前

- 7) Valle JW, Wasan H, Johnson P 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 101 : 621-627, 2009
- 8) André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L et al : Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma : a phase II study. Br J Cancer 99 : 862-867, 2008
- 9) Kim HJ, Lee NS, Lee SC et al : A phase II study of gemcitabine in combination with oxaliplatin as first-line chemotherapy in patients with inoperable biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol 64 : 371-377, 2009
- 10) Jang JS, Lim HY, Hwang IG et al : Gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable biliary cancer including gall bladder cancer : a Korean Cancer Study Group phase II trial. Cancer Chemother Pharmacol 2009 (Aug 4) [Epub ahead of print]

より第Ⅱ相試験で高い奏効率が報告されていた。2008年以降、Gemoxの追試が報告されているが<sup>8-10)</sup>、奏効率、生存期間とも以前の成績より低下している。Cisplatinと同等の治療成績が得られるかどうか、検証が必要と考えられる。GEM+フッ化ピリミジン剤併用療法として、capecitabineとS-1が第Ⅱ相試験として報告されている。Capecitabineについては、以前から第Ⅱ相試験が行われており、S-1を含め良好な成績が示唆されている<sup>11,12)</sup>。今後、プラチナ製剤との位置付けを明らかにする必要があると考えられる。

胆道癌における予後因子として、胆嚢癌が他に比べ予後不良との報告が散見されている。今回、GemoxやUFT+doxorubicinなど比較的多数例での予後因子の検討でも胆嚢癌が有意な予後不良因子とされている<sup>8,14)</sup>。ランダム化比較試験を計画する際には、胆嚢癌と非胆嚢癌の層別化が必要と考えられる。

胆道癌においても分子標的薬の開発が期待されているが、まだ多数例での臨床試験は行われていない。Lapatinibは肝細胞癌と同時に胆道癌でも臨床試験が行われたが、少数例のみでの試験であり、期待された効果は得られていない<sup>6)</sup>。一方では、VEGFRやEGFRの阻害により胆道癌に有効性が示唆される基礎研究も報告されてきている<sup>15)</sup>。またcetuximabやbevacizumabではGEM-basedレジメンとの併用により、有望な結果もASCOなどの学会で報告されており、今後大規模な臨床試験の実施が期待される。

## 膵 癌

### 1. 切除不能例に対する化学療法

1997年、GEMと5-Fuによるランダム化比較試験によりGEMの有用性が報告されて以来、GEMが切除不能膵癌に対する標準治療として確立している。その後、GEM-based併用療法など多くの新しい治療法が試みられてきたが、明らかな有用性を示した治療法はなく、依然標準治療はGEMとされている。しかし、全身状態の良好な患者でGEM-based併用療法がGEM単独に勝るという結果も出ており、特にプラチナ製剤あるいはフッ化ピリミジン剤との併用が選択肢の一つとして挙げられている。プラチナ製剤としてはGEMを1000mg/m<sup>2</sup>を10mg/m<sup>2</sup>/minで投与する定速静注法(Fixed-dose rate infusion)とoxaliplatinとの併用(Gemox)が多く用いられているが、GEM、FDR-GEM単独を含めた三群によると第Ⅲ相試験では有用性は確認されていない(表3)<sup>16)</sup>。一方、フッ化ピリミジン剤としてはcapecitabineあるいはS-1が期待され、これまでGEM単独とGEM+capecitabine併用とのランダム化比較試験が3つ行われている。英国で行われた第Ⅲ相試験の結果が最近報告され、全体の生存期間では有意な差は認められなかったが(表3)、併用群で良好な成績が得られており、3つの比較試験のメタアナリシスではハザード比0.86(95%CI: 0.75~0.98, p=0.02)と併用療法の有用性が示されている<sup>17)</sup>。GEM+S-1併

- 11) Koeberle D, Saletti P, Borner M 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* 26 : 3702-3708, 2008
- 12) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y et al : Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009 (Aug 26) [Epub ahead of print]
- 13) Chen JS, Chao Y, Yang TS et al : A phase II trial of biweekly oxaliplatin with simplified schedule of 48-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin for advanced biliary tract carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 65 : 151-157, 2009
- 14) Furuse J, Okusaka T, Ohkawa S et al : A phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin and prognostic factors in patients with unresectable biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65 : 113-120, 2009
- 15) 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
- 16) Poplin E, Feng Y, Berlin J et al : Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201 : a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 27 : 3778-3785, 2009
- 17) Cunningham D, Chau I, Stocken DD et al : Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27 : 5513-5518, 2009

表3 切除不能膵癌に対する化学療法の治療成績

Agent	n	Response	Median TTP	Median OS	p-value	Author (year)
Gemcitabine	275	6.0%	2.6 mo*	4.9 mo		
FDR-GEM	277	10.0%	3.5 mo*	6.2 mo	0.04	Poplon (2009) <sup>16)</sup>
FDR-GEM/oxaliplatin	272	9.0%	2.7 mo*	5.7 mo	0.22	
Gemcitabine	266	12.4%	3.8 mo*	6.2 mo		
GEM/capecitabine	267	19.1%	5.3 mo*	7.1 mo	0.08	Cunningham (2009) <sup>17)</sup>
GEM/S-1	32	44.0%	4.9 mo	7.9 mo	—	Lee (2009) <sup>18)</sup>
GEM/erlotinib	301	8.6%	3.6 mo	6.0 mo		
GEM/erlotinib/bevacizumab	306	13.5%	4.6 mo	7.1 mo	0.21	Van Cutsem (2009) <sup>19)</sup>
GEM/capecitabine/bevacizumab	50	22.0%	5.8 mo*	9.8 mo	—	Javle (2009) <sup>20)</sup>
FDR-GEM/cisplatin/bevacizumab	52	19.2%	6.6 mo	8.2 mo	—	Ko (2008) <sup>21)</sup>
FDR-GEM/oxaliplatin/cetuximab	61	32.8%	3.9 mo	7.0 mo	—	Kullmann (2009) <sup>22)</sup>

TTP: time to progression, OS: overall survival, \*progression-free survival, FDR: fixed-dose rate infusion, GEM: gemcitabine, 5-FU: 5-fluorouracil, LV: leucovorin

用療法の第Ⅱ相試験はすでに我が国から報告されていたが、最近韓国から同様に単アームの第Ⅱ相試験が報告されている(表3)<sup>18)</sup>。奏効率は capecitabine 併用より良好だが、TTP や OS は大きな差は認めていない。GEM+S-1 併用療法の有用性については我が国と台湾で行われた GEM, S-1, GEM+S-1 併用療法の三群による大規模なランダム化比較試験の結果を待つ必要があり、2009年10月、すでに症例登録は終了している。

分子標的薬については、EGFR を標的とした erlotinib, gefinitib, cetuximab と VEGF に対するモノクローナル抗体 bevacizumab が GEM-based 化学療法との併用で用いられている。GEM+erlotinib 併用療法はこれまで唯一 GEM 単独に対して統計学的に有意な生存期間の延長が得られた治療であり、さらに bevacizumab の上乗せ効果を狙った第Ⅲ相試験が行われたが、TTP の改善を認めたものの、OS では有意な差が得られなかった(表3)<sup>19)</sup>。その他、いくつかの第Ⅱ相試験では、分子標的薬の併用により OS の改善が示唆される結果も報告されている(表3)<sup>20~22)</sup>。

## 2. 切除不能局所進行癌に対する化学放射線療法

切除不能局所進行例における標準治療は、1980年代に米国で行われた放射線療法と化学放射線療法のランダム化比較試験により、化学放射線療法と考えられてきた。一方、局所進行例でも画像上診断できない微小な遠隔転移を有する例が少なくないことや、放射線療法で局所コントロールが得られても遠隔転移による病態増悪を高率に認めることなどから、有効な化学療法が必須と考えられている。切除不能膵癌の標準治療である GEM 単独治療と化学放射線療法の比較試験が行われ、OS 中央値が CDDP+5-FU 併用化学放射線療法 8.6ヵ月に対し GEM 単独治療 13.0ヵ月と、GEM 群で良好な成績が得られた (p=

18) Lee GW, Kim HJ, Ju JH et al: Phase II trial of S-1 in combination with gemcitabine for chemo-naïve patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 64: 707-713, 2009

19) Van Cutsem E, Vervenne WL, Bannouna J et al: Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27: 2231-2237, 2009

20) Javle M, Yu J, Garrett C et al: Bevacizumab combined with gemcitabine and capecitabine for advanced pancreatic cancer: a phase II study. *Br J Cancer* 100: 1842-1845, 2009

21) Ko AH, Dito E, Schillinger B et al: A phase II study evaluating bevacizumab in combination with fixed-dose rate gemcitabine and low-dose cisplatin for metastatic pancreatic cancer: is an anti-VEGF strategy still applicable? *Invest New Drugs* 26: 463-471, 2008

22) Kullmann F, Hollerbach S, Dollinger MM et al: Cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX CET) in first-line metastatic pancreatic cancer: a multicentre phase II study. *Br J Cancer* 100: 1032-1036, 2009

0.031)<sup>23)</sup>。この試験では化学放射線療法としてCDDP+5-FU併用が用いられたが、毒性が強く、一般臨床としてあまり用いられていないものであり、この結果をもって化学放射線療法は行うべきではないとはいえない。しかし、従来行われていた5-FUを中心とした化学放射線療法は現在ほとんど行われておらず、局所進行膵癌に対する治療としても現在GEM単独療法が標準的治療として位置付けられてきている。現在、GEM化学療法に勝る新しい化学放射線療法の開発が目標となっている。

### 3. 術後補助療法

膵癌では切除後も高率に再発を認め、その予後改善には有効な補助療法が必須であり、これまで多くのランダム化比較試験が行われてきた。その中で、ドイツを中心に行われた手術単独とGEMによる術後化学療法との比較試験(CONKO-001試験)によりGEMが標準術後補助療法として確立している。我が国でもGEM術後補助療法と手術単独との比較試験(JSAP-02試験)が行われ、最近その結果が報告されている<sup>24)</sup>。GEMの治療期間はCONKO-001試験の6サイクルに対しJSAP-02試験では3サイクルと短く設定されたが、OS中央値がGEM群22.3ヵ月、手術単独群18.4ヵ月とGEM群で生存期間の改善が得られた。特に5年生存率はGEM群23.9%に対して手術単独群10.6%と、長期生存の改善が大きく、CONKO-001試験と同様の結果だった<sup>24)</sup>。JSAP-02試験は症例数が両群119例と少なかったため統計学的な有意差は得られなかったものの、我が国でもGEMによる術後補助療法の有用性が確認された。

## まとめ

肝細胞癌と胆道癌では、それぞれ大規模な第Ⅲ相試験により新しい標準化学療法が確立した。膵癌ではいくつかの大規模な比較試験が行われているが、GEM単独治療に代わる標準治療は確立していない。しかし、新規フッ化ピリミジン薬capecitabineではメタアナリシスでGEM単独に勝る成績が得られ、我が国でもGEM+S-1併用療法による第Ⅲ相試験の登録が終了している。今後、新しい分子標的薬の開発も含めて、治療成績の向上が期待される。

23) Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F et al : Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 19 : 1592-1599, 2008

24) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y et al : A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101 : 908-915, 2009

# 1. 切除不能進行胆道がんの標準治療はなにか？ GEM と S-1 をどう使うか？

## 1 序論

切除不能進行胆道がんは、本邦で年間 16,000 人の死亡原因であり、その治療開発は急務である。これまで胆道がんは、肝内胆管がん、肝外胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんなど生物学的特徴の異なるがん種の総称であることなどや、発症患者の地域差などから臨床試験の組みにくいがん種とされ、長らく標準治療が確立されていなかったが、2000 年代に入り塩酸ゲムシタピンを中心とした治療開発が進み、標準治療の確立がなされた。本稿では切除不能進行胆道がんにおける国内外の臨床試験結果および、本邦の現状を報告する。

## 2 コンセンサス

2009 年アメリカ臨床腫瘍学会 (ASCO) にて、塩酸ゲムシタピンを対照群とした無作為化第 III 試験の結果が発表され、塩酸ゲムシタピンとシスプラチンの併用群が有意に生存期間の延長を示した。この結果、進行胆道がんの標準治療は塩酸ゲムシタピン+シスプラチン併用療法であるとのコンセンサスが得られた。わが国では 2010 年 5 月現在シスプラチンの保険適応が承認されておらず、胆道癌診療ガイドラインでは塩酸ゲムシタピンあるいはフッ化ピリミジン系薬剤である S-1 の有用性が記載されている。

## 3 エビデンス

### 1] Okusaka T, et al (Cancer Chemother Pharmacol. 2006; 57: 647-53)<sup>1)</sup>

目的: 進行・再発胆道がんに対する塩酸ゲムシタピン単剤の治療成績を検討。

対象: 日本における進行・再発胆道がん患者 40 名。

方法: 単アームの第 II 相試験。塩酸ゲムシタピン単剤 (1000mg/m<sup>2</sup>) を週 1 回 3 週間連続投与、1 週間休薬 4 週 1 コースとして、増悪となるまで繰り返し、抗腫瘍効果や有害事象、生存期間や、無増悪期間を検討。

結果: 奏効割合 17.5%, 全生存期間 (OS) 中央値 7.6 カ月、無増悪生存期間 (PFS) 中央値 2.6 カ月の成績であった。それまで胆道がんでは主に用いられてきた UFT, ドキソルビシンなどと比べ良好な治療成績が得られた。主な有害事象は骨髄抑制であり、重篤な有害事象は認めなかった。

### 2] Furuse J, et al (Cancer Chemother Pharmacol. 2008; 62: 849-55)<sup>2)</sup>

目的: 進行・再発胆道がんに対する S-1 単剤の治療成績を検討。

対象: 進行・再発胆道がん罹患患者 40 名。



方法: 単アームの後期第 II 相試験. S-1 (80mg/m<sup>2</sup>) を 4 週投与 2 週休薬で投与し, 抗腫瘍効果や有害事象, 生存期間や, 無増悪期間を検討.

結果: 奏効割合 35%, OS 中央値 9.4 カ月 無増悪期間中央値は 3.7 カ月であった. 主な有害事象は骨髄抑制や疲労であり, 忍容性が認められた.

3] Sasaki T, et al (Cancer Chemother Pharmacol. 2010; 65: 1101-7)<sup>3)</sup>

目的: 進行・再発胆道がんに対する塩酸ゲムシタビンと S-1 の併用療法の治療成績を検討.

対象: 進行・再発胆道がん罹患患者 35 名.

方法: 単アームの第 II 相試験. 塩酸ゲムシタビン (1000mg/m<sup>2</sup>) を day1 および 15, S-1 を day1~14 まで投与し, 3 週間 1 コースとし増悪となるまで繰り返す.

結果: 奏効割合 34%, OS 中央値 11.6 カ月, 無増悪期間中央値は 5.9 カ月であった. 主な有害事象は骨髄抑制や食思不振であるが重篤な有害事象は認めず, 忍容性が認められた.

4] Valle J, et al (N Engl J Med. 2010; 362: 1273-81)<sup>4)</sup>

目的: 進行・再発胆道がんに対する塩酸ゲムシタビン単剤と, 塩酸ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法の治療成績を比較.

対象: 英国での進行・再発胆道がん 410 名.

方法: 無作為化第 III 相試験. 塩酸ゲムシタビン単剤 (1000mg/m<sup>2</sup>) を週 1 回 3 週間連続投与, 1 週間休薬 4 週 1 コースとする群と, 塩酸ゲムシタビン (1000mg/m<sup>2</sup>) およびシスプラチン (25mg/m<sup>2</sup>) を週 1 回 2 週投与, 1 週休薬 3 週間 1 コースとする群に分け, 増悪あるいは治療開始 6 カ月に達するまで投与する.

結果: 塩酸ゲムシタビンと, 塩酸ゲムシタビン+シスプラチンの併用療法の病勢制御割合, OS 中央値, PFS 中央値はそれぞれ 71.9% vs 81.4%, 8.1 カ月 vs 11.7 カ月, 5.0 カ月 vs 8.0 カ月 でいずれも併用療法で有意に優れていた. 主な有害事象は, 疲労や好中球減少などであったが, 塩酸ゲムシタビン群および塩酸ゲムシタビン+シスプラチンの併用群で大きな差を認めなかった.

5] Furuse J, et al (J Clin Oncol. 2009; 27: abstr 4579)<sup>5)</sup>

目的: 進行・再発胆道がんに対する塩酸ゲムシタビン単剤と, 塩酸ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法の治療成績を比較.

対象: 日本における進行・再発胆道がん 84 名.

方法: 無作為化第 II 相試験である. 投与方法は ABC-02 試験と同様であるが治療中止基準は増悪あるいは治療開始 1 年に達するまでである.

結果: 塩酸ゲムシタビンと, 塩酸ゲムシタビン+シスプラチンの併用療法の奏効割合, 病勢制御割合, OS 中央値, PFS 中央値, それぞれ 11.9% vs 19.5%, 50.0% vs 68.3%, 7.7 カ月 vs 11.2 カ月, 3.7 カ月 vs 5.8 カ月であった. 主な有害事象は骨

髄抑制であり、併用療法群が高い傾向があったが忍容性が認められた。

6] Suzuki E, et al (J Clin Oncol. 2009; 27: abstr 4145)<sup>6)</sup>

目的：進行・再発胆道がんに対する塩酸ゲムシタピンを含む治療法に耐性となった症例に対し S-1 の治療成績を検討。

対象：日本におけるゲムシタピン耐性進行・再発胆道がん 40 名。

方法：単アーム第 II 相試験。S-1 (80mg/m<sup>2</sup>) を 4 週投与 2 週休薬で投与し、増悪となるまで投与する。抗腫瘍効果や有害事象、生存期間や、無増悪生存期間を検討。

結果：奏効割合 7.5%、OS 中央値 7.3 カ月、PFS 中央値は 2.5 カ月であった。主な有害事象は骨髄抑制や食思不振であり、忍容性が認められた。

#### 4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

エビデンス 1]、2]、3]とも本邦における単アームの第 II 相試験であり、単純な比較は難しい点を留意する必要がある。6]についても塩酸ゲムシタピンに対する二次治療としては初めての報告であるが同じく単アームの試験であり、その解釈は注意する必要がある。

4]については大規模な第 III 相試験であり、この試験により切除不能・進行胆道がんの標準治療が確立されたものと考えられる。5]については本邦でも英国で行われた第 III 相試験と同様に、塩酸ゲムシタピン+シスプラチンが塩酸ゲムシタピン単剤と比べ良好な治療成績であることが示されており、本邦でも併用療法が有効であるとの解釈が可能であると考えられる。

#### 5 本邦の患者に適応する際の注意点

本邦でも塩酸ゲムシタピンとシスプラチンの併用療法の有効性が認められ、近い将来シスプラチンも保険適応となると思われるが、2010年5月現在未承認であり、塩酸ゲムシタピンと S-1 を中心とした治療選択となる。現在のところ、S-1 を塩酸ゲムシタピンと併用すべきか、二次治療で用いるか、あるいは単剤で一次治療に用いるかについては個々の医師にゆだねられており、患者の状態や腫瘍状況により決定されている。

#### 6 コメント

塩酸ゲムシタピンとシスプラチンの併用療法が切除不能胆道がんの標準治療である。今後 S-1 を治療選択でどう位置づけていくか、エビデンスの構築が必要である。現在日本臨床腫瘍グループ (JCOG) で、塩酸ゲムシタピンと S-1 の併用療法と S-1 単剤の比較試験が行われており、その結果をふまえ塩酸ゲムシタピンとシスプラチンの併用療法との比較試験が予定されており、S-1 の位置づけが明らかになるものと思われる。

■文献■

- 1) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006; 57: 647-53.
- 2) Furuse J, Okusaka T, Boku N, et al. S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 62: 849-55.
- 3) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, 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.
- 4) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1273-81.
- 5) Furuse J, Miyazaki M, Taniai H, et al. A randomized study of gemcitabine/ cisplatin versus single-agent gemcitabine in patients with biliary tract cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: abstr 4579.
- 6) Suzuki E, Ikeda M, Okusaka T, et al. A multicenter phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory biliary tract cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: abstr 4145.

〈鈴木英一郎 古瀬純司〉

## A Retrospective Study of S-1 Monotherapy as Second-line Treatment for Patients with Advanced Biliary Tract Cancer

Satoshi Kobayashi<sup>1,\*</sup>, Makoto Ueno<sup>2</sup>, Shinichi Ohkawa<sup>2</sup>, Tomoko Andou<sup>2</sup>, Ryo Kameda<sup>2</sup>, Naoto Yamamoto<sup>2</sup> and Soichiro Morinaga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Hepato-Biliary and Pancreatic Oncology, Kanagawa Cancer Center and <sup>2</sup>Division of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery, Kanagawa Cancer Center, Yokohama City, Kanagawa Prefecture, Japan

\*For reprints and all correspondence: Satoshi Kobayashi, Division of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery, Kanagawa Cancer Center, 1-1-2, Nakao, Asahi-ku, Yokohama City, Kanagawa Prefecture, Japan.  
E-mail: kobayashis@kcch.ip

Received January 30, 2012; accepted June 7, 2012

**Objective:** Gemcitabine has been widely used, and cisplatin plus gemcitabine is considered as standard first-line chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer. However, no standard therapy was established following the progression to gemcitabine-containing first-line therapy. As S-1 monotherapy as second-line chemotherapy is still not well known in a practical setting this study aimed to clarify its efficacy and safety.

**Methods:** We retrospectively reviewed 55 consecutive patients who received S-1 monotherapy as second-line chemotherapy after failure of a gemcitabine-containing regimen at our institution from September 2007 to March 2011. The inclusion criteria were preserved organ function and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0–2 and without massive ascites or pleural effusion. S-1 was administered orally twice a day at a dose of 40 mg/m<sup>2</sup> for 28 days, followed by 14 days of rest.

**Results:** Fifty-one patients were selected for this analysis. The overall response rate was 4.0% and the disease control rate was 38.0%. The median survival time was 6.0 months and the median progression-free survival was 2.3 months. Adverse events were generally mild, and treatment-related death did not occur. In the subgroup analysis, overall survival was significantly shorter in the patients with peritoneal dissemination and those who had shown no response to the first-line chemotherapy ( $P = 0.033$  and  $0.023$ , respectively).

**Conclusions:** S-1 monotherapy as the second-line chemotherapy for patients with gemcitabine-refractory advanced biliary tract cancer is also feasible in a practical setting and its efficacy is almost the same as in the previous prospective study.

*Key words:* S-1 – biliary tract cancer – second-line – gemcitabine refractory

### INTRODUCTION

Biliary tract refers to all routes that bile juice passes through from hepatocytes to the duodenum, including intrahepatic bile duct, extrahepatic bile duct, gall bladder and ampulla of Vater. Therefore, biliary tract cancer (BTC) includes intrahepatic cholangiocarcinoma, extrahepatic cholangiocarcinoma, gallbladder carcinoma and ampullary carcinoma. Sometimes,

intrahepatic cholangiocarcinoma is classified as primary liver cancer by UICC (1) and Japanese classification (2), but it is more often classified as BTC because of its development, as well as pathological and clinical features.

BTC is not a common disease throughout the world; however, it is more commonly encountered in East Asia and Latin America than any other countries (3). Furthermore, it is the sixth leading cause of cancer-related death in Japan.