

They are usually found in unresectable stage; however, resection surgery is the only way to cure BTC. Moreover, recurrence after curative surgery is common because BTC has high malignant potential and propensity to metastasize. Therefore, systemic chemotherapy is important for the treatment of BTC. Gemcitabine (GEM) has shown efficacy and safety for advanced BTC in many reports (4–6). GEM is considered the key drug for the treatment of advanced BTC, and GEM monotherapy was recognized as a community standard in Japan until 2010. In 2010, the results of the Phase III study of cisplatin (CDDP) plus GEM versus GEM for advanced BTC were reported (7) and GEM and CDDP combination therapy showed superiority to GEM monotherapy. Similar results were also reported in Japanese Phase II study (8). CDDP and GEM combination therapy is now considered as a standard first-line regimen for advanced BTC. In 2011, CDDP received approval from social insurance in Japan for advanced BTC.

No standard therapy was established following the progression to GEM-containing first-line therapy. S-1 is an oral agent consisting of a mixture of tegafur, 5-chloro-2,4-dihydroxypyrimidine and potassium oxonate at a molar ratio of 1:0.4:1 (9), which has mainly been investigated in Asian countries. In a Phase II study of S-1 as a drug for first-line chemotherapy for advanced BTC, it was reported that the objective response rate was 32.5%, and the median survival time (MST) was 9.4 months with median time to progression (TTP) 3.7 months (10,11). Because of the good anti-tumor activity, two prospective studies of S-1 monotherapy as second-line therapy after the progression to GEM (12,13) were conducted. In these studies, the objective response rates were 22.7 and 7.5% and the values of MST were 13.5 and 7.5 months. S-1 is practically used as a drug for second-line chemotherapy in Japan to treat advanced BTC.

However, these results were quite different from one another. Consequently, the efficacy and safety of S-1 monotherapy as second-line therapy for advanced BTC is still not established in a practical setting, which is why we performed this retrospective analysis.

PATIENTS AND METHODS

PATIENTS

The subjects were 55 consecutive patients who received S-1 monotherapy as second-line chemotherapy after the failure to GEM-containing regimen at Kanagawa Cancer Center between September 2007 and March 2011. We retrospectively reviewed their medical records. All the patients received a pathological and graphical diagnosis of BTC (intrahepatic or extrahepatic cholangiocarcinoma, gallbladder cancer or ampullary carcinoma). Advanced BTC was defined as (i) metastasis to other organs or to a distant lymph node, (ii) metastasis to form a bulky lymph node of hepatoduodenal ligament, (iii) invasion to common hepatic artery or proper

hepatic artery or celiac artery or superior mesenteric artery, (iv) invasion to the bilateral branches of hepatic artery, (v) invasion to the trunk of portal vein which leads to the growth of collateral vessels, or invasion to the bilateral branches of portal vein, (vi) invasion to the bilateral secondary branch of the bile duct, (vii) invasion to one side of the hepatic artery/portal vein and invasion to another side of the secondary branches of the bile duct and (viii) recurrence after curative surgery. In addition to these criteria, intrahepatic cholangiocarcinoma with intrahepatic metastasis in the bilateral lobe is also defined as advanced BTC. Additional criteria for this retrospective analysis included an Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) of 0–2, good bone marrow function, white blood cell count $\geq 3000/\text{mm}^3$, neutrophil count $\geq 1500/\text{mm}^3$, hemoglobin ≥ 8.5 g/dl, platelet count $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, good renal function (serum creatinine ≤ 1.5 mg/dl) and good liver function (total bilirubin ≤ 2.0 mg/dl and transaminase levels ≤ 2.5 times the upper limit of the normal ranges). Patients with obstructive jaundice were eligible after receiving adequate biliary drainage and decreasing transaminase levels (less than five times the upper limit of the normal range). Patients were excluded if they had not received GEM in the first-line regimen or had already received S-1, or if they had massive ascites, pleural effusion, active concomitant malignancy, brain metastasis, interstitial pneumonia, uncontrolled diabetes mellitus and regular use of warfarin, phenytoin or fructosin.

TREATMENT

S-1 was administered orally twice a day at a dose of 40 mg/m². The initial doses were determined according to the body surface area (BSA) calculated by body weight and height as follows: BSA < 1.25 m², 80 mg/day; 1.25 m² ≤ BSA < 1.5 m², 100 mg/day; 1.5 m² ≤ BSA, 120 mg/day. S-1 was given for 28 days followed by 14 days of rest. Dose reduction and interruption were considered in the case of severe toxicities (graded as 3–4) according to the Common Terminology Criteria of Adverse Event version 4.0 (CTCAE v4.0). No dose re-escalation was conducted following the dose reduction. This treatment course was repeated until disease progression, unacceptable toxicities or patients' refusal.

EVALUATION

Tumor response was assessed approximately every 2 months in contrast-enhanced computed tomography according to the Response Evaluation Criteria In Solid Tumor (RECIST, version 1.1). Toxicities were evaluated according to the CTCAE v4.0. Overall survival was defined as the duration from the date of treatment initiation to the date of death of any cause or the last follow-up. Progression-free survival (PFS) was defined as the duration from the date of S-1 treatment initiation to the date of documented disease progression

or death. The overall survival and PFS were calculated using the Kaplan–Meier method. Subgroup analyses were evaluated with the log-rank test and the Cox proportional hazard model. This study was approved by Kanagawa Cancer Center institutional review board.

RESULTS

SUBJECTS

One hundred and thirteen patients with advanced BTC received GEM monotherapy or GEM plus CDDP combination therapy as the first-line treatment and 83 patients discontinued. Among these 83 patients, 55 patients received S-1 monotherapy as the second-line treatment and 51 patients were selected for this study according to the eligibility criteria. The reason for exclusion was anemia due to the first-line treatment in one patient, massive ascites in one patient, PS 3 in one patient and patient's refusal for surgical treatment in one patient. The patient characteristics are shown in Table 1. Among the 51 patients, the median age was 69 years (range 39–81), 29 (57%) were male and all the patients except only one had an Eastern Cooperative Oncology Group PS of 0–1. The number of patients with gallbladder carcinoma was 26 (51%), and that with recurrent disease after the curative surgery was 8 (16%). Regarding the first-line treatment, the number of patients who had received GEM monotherapy was 47 (92%), while the number of patients who received GEM plus CDDP combination therapy was 4 (8%). In GEM monotherapy and GEM plus CDDP combination therapy, PFS was 4.0 and 3.4 months, 5 patients (10.6%) and 1 (25%) patient showed a partial response and 26 (55.3%) and 2 (50%) showed stable disease, respectively.

TREATMENT

A total of 176 courses were administered, with a median of two courses per patient (range 1–18). Dose reduction due to the adverse events was conducted in 17 (33%) patients, and treatment was interrupted during the course in 15 (29%) patients. The median dose intensity of S-1 was 87.3% (range 38.4–100%) compared with the planned dosage. S-1 monotherapy was discontinued in 43 (84%) patients because of the disease progression and in 4 (8%) patients because of the adverse events (Grade 2 nausea in two patients, Grade 2 gastrointestinal bleeding in one and Grade 2 anorexia in one). Four patients (8%) had been receiving S-1 monotherapy at the time of this analysis.

EFFICACY

Excluding 1 patient who could not be evaluated, 2 (4.0%) patients showed partial responses and 19 (38%) showed stable disease, resulting in an overall objective response rate of 4% and a disease control rate of 42%. The overall MST

was 6.0 months and the PFS was 2.3 months (Fig. 1). In subgroup analysis according to the presence of ascites, indicating the presence of peritoneal dissemination, the MSTs of patients with and without ascites were 2.2 and 6.8 months ($P = 0.033$), respectively. And there was a significant difference in overall survival between patients who had progressive disease against the first-line chemotherapy and who had any response (3.5 and 7.2 months, respectively, $P = 0.023$). These two factors were also significant in multivariate analysis; the hazard ratios were 3.2 and 2.3, respectively. However, there was no significant difference between gallbladder carcinoma and non-gallbladder carcinoma (Table 2).

TOXICITIES

Table 3 presents the adverse events that occurred during the S-1 monotherapy as the second-line treatment. No treatment

Table 1. Patient characteristics

	Patients (<i>n</i> = 51)	Percent
Median age (range)	69 (39–81)	
Gender		
Male	29	56.9
Female	22	43.1
ECOG PS		
0	40	78.4
1	10	19.6
2	1	2.0
Location of primary tumor		
Intrahepatic bile duct	15	29.4
Extrahepatic bile duct	9	17.6
Gallbladder	26	51.0
Ampulla of Vater	1	2.0
Extent of disease		
Local advanced	16	31.4
Metastatic (prior curative surgery)	35 (8)	68.6 (15.7)
With ascites	5	9.8
CEA before treatment (ng/ml)		
≤5.0	22	43.1
>5.0	29	56.9
CA19-9 before treatment (mU/ml)		
≤37	13	25.5
>37	38	74.5
Prior treatment regimen		
Gemcitabine alone	47	92.2
Gemcitabine + cisplatin	4	7.8

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; CEA, carcinoembryonic antigen; CA19-9, carbohydrate antigen 19-9.

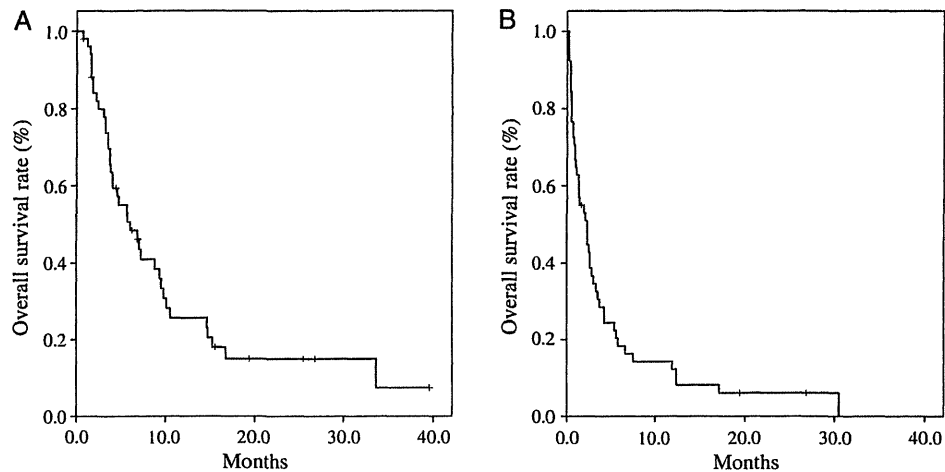


Figure 1. (A) The Kaplan–Meier curves for overall survival. The median survival time was 6.0 months [95% confidence interval (CI): 3.4–8.6]. (B) The Kaplan–Meier curves for progression-free survival (PFS). The median PFS was 2.3 months (95% CI: 1.2–3.4).

death occurred, and generally, toxicities were mild: Grade 3/4 hematologic adverse events, which include anemia, leukopenia, neutropenia and thrombocytopenia, were observed in only one patient for each, and non-hematologic adverse events with Grade 3/4 were diarrhea (three patients, 6%), anorexia (one patient, 2%), nausea (one patient, 2%), mucositis oral (one patient, 2%) and rash (one patient, 2%).

DISCUSSION

In this analysis, ~64% of the patients received second-line chemotherapy after being refractory to GEM-containing regimen similar to 70% of the patients who received the second-line chemotherapy in the past study (8). These findings indicate that the development of effective second-line chemotherapy is critical to the treatment of advanced BTC. However, there is no standard regimen after the refractory condition to the GEM plus CDDP regimen, as National Comprehensive Cancer Network guideline shows no recommendation about it.

5-Fluorouracil (5-FU) was expected to have an anti-tumor effect for advanced BTC, and some studies of 5-FU monotherapy or 5-FU combination regimen as first-line treatment were reported previously (14–19). According to these studies, it is considered that 5-FU was ineffective as an agent for first-line treatment. S-1, which is a 5-FU derivative, is a promising agent for first-line treatment (10,11). However, the agent effective in the first-line treatment is not always effective in the second-line treatment, and it is necessary to evaluate the efficacy and safety of the agent in the second-line treatment. The results of the current study were similar to the report published by Suzuki et al. (13) at the 2010 annual meeting of the American Society of Clinical Oncology. On the other hand, the results reported by Sasaki et al. (12) were largely better than those of the current study. One of the reasons for the difference may be the patient's

characteristics, especially the primary site of tumor and peritoneal dissemination. It was reported that gallbladder cancer has a poor prognosis (6,20). Gallbladder cancer was included 51% in the current study, while only 27% in the Phase II study reported by Sasaki et al. (12). As for the peritoneal dissemination, it was not mentioned in the report so it cannot be compared. Instead, they insisted on the tumor volume rather than on the primary site. From this point of view, patients with recurrent disease show better prognosis than those with non-resectable disease because careful observation results in small tumor volume when the recurrence is pointed out (8). However, no survival difference was observed between the patients with recurrent disease and non-resectable disease in our study, and since the outcome that recurrent case had better prognosis may mean lead time bias, further studies are needed to address this issue.

Subgroup analysis of our study indicates that patients who had shown progressive disease for the first-line chemotherapy administering GEM tended to have worse prognosis despite the second-line chemotherapy of S-1 than those who had shown disease control. It means that S-1 monotherapy as second-line treatment may not salvage patients who did not show any response to the GEM-containing regimen. Neither GEM nor CDDP cross-reacts with S-1 in pharmacokinetics (21–25), and patients who showed disease progression against both first-line and second-line chemotherapy may have other complex factors. Nonetheless, it is important to exercise caution while interpreting the results of this retrospective study, as the patients' backgrounds are different from one another.

Concerning the toxicities, Grade 3–4 adverse events were not frequent and no treatment-related death was observed. Moreover, treatment discontinuation was needed for only four (8%) patients. Therefore, two prospective studies and the current study showed similar results, indicating that S-1 monotherapy is tolerable in the second-line treatment after the GEM failure.

Table 2. Prognostic factors for overall survival

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value
Gender				
Male	1			
Female	0.82 (0.43–1.57)	NS		
Age ≤65 years old				
Yes	1			
No	1.46 (0.76–2.80)	NS		
Performance status				
0	1			
1	1.60 (0.76–3.33)	NS		
CEA ≤5.0 ng/ml				
Yes	1			
No	1.70 (0.88–3.31)	NS		
CA19-9 ≤37 IU/ml				
Yes	1			
No	1.19 (0.56–2.51)	NS		
Recurrent disease				
Yes	1			
No	1.30 (0.59–2.86)	NS		
Metastatic disease				
Yes	1			
No	0.71 (0.37–1.37)	NS		
Gallbladder carcinoma				
Yes	1			
No	1.62 (0.84–3.11)	NS		
Without ascites				
Yes	1		1	
No	2.77 (1.04–7.17)	0.033	3.21 (1.20–8.61)	0.020
Any response to first-line chemotherapy				
Yes	1		1	
No	2.10 (1.09–4.05)	0.023	2.29 (1.17–4.47)	0.015

CI, confidence interval; NS, not significant.

Other treatment regimens were reported for the patients with BTC refractory to GEM (Table 4). Lee et al. (26) reported that the Conti-FAM regimen showed a response rate of 12% and an MST of 6.7 months with a TTP of 2.3 months. Pino et al. (27) reported that the CapCel regimen showed a response rate of 9% and an MST of 4.4 months with a PFS of 4.0 months. These studies suggest modest efficacy and safety; however, it is a problem that these studies included more patients with pancreatic cancer rather than with BTC. Recently, many molecular-targeting drugs are

Table 3. Adverse events that occurred during S-1 monotherapy as the second-line treatment, according to CTCAE version 4.0

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematologic				
Anemia	23	17	1	0
Leucopenia	8	7	1	0
Neutropenia	8	5	1	0
Thrombocytopenia	15	4	1	0
Non-hematologic				
Anorexia	18	5	1	0
Nausea	6	7	1	0
Diarrhea	5	2	3	0
Mucositis oral	5	2	1	0
Fatigue	4	2	0	0
Dysgeusia	6	0	0	0
Skin hyperpigmentation	4	0	0	0
Vomit	2	1	0	0
Constipation	3	0	0	0
Rash	0	1	1	0
Watering eyes	2	0	0	0

Grade 3–4 adverse events were not frequent and no treatment-related death did occur.

developed, and some of these are expected to be efficacious for advanced BTC. Paule et al. suggested the efficacy of the cetuximab plus GEM-oxaliplatin (GEMOX) regimen for patients who are refractory to GEMOX (28). The study enrolled a few patients and was limited to intrahepatic cholangiocarcinoma. However, cetuximab plus GEMOX was expected to be useful for the first-line treatment in the single-arm Phase II study (29), and cetuximab plus GEMOX will be one of the candidates for the standard care of second-line treatment after the GEM plus platinum. Lastly, sunitinib is also expected in the second-line treatment (30).

Brandi (31) analyzed EM plus platinum compound, capecitabine or irinotecan as a drug for second-line treatment for patients refractory to GEM in the first-line treatment. It asks the clinical questions whether or not GEM should be used in the second-line treatment for patients refractory to GEM in the first-line treatment. Indeed, 5-FU is the key drug in metastatic colorectal cancer, which should be used after failure to first-line regimen including itself (32,33). In advanced BTC, some clinical trials that investigate the usefulness of GEM-containing second-line treatment after the failure to GEM are ongoing in Japan, such as GEMOX (UMIN000003650) and fix-dose rate GEM plus S-1(UMIN000005918).

The efficacy of second-line chemotherapy by S-1 monotherapy and these reported regimens should be evaluated by placebo control studies because the result will change

Table 4. Other regimens reported about the second-line treatment of advanced biliary tract cancer

Author	Regimen	Patients (n)	GBC	Response rate (%)	Median TTP or PFS (months)	Median survival time (months)
Lee et al.	Conti-FAM	16	31.3%	12	2.3	6.7
Pino et al.	CapCel	35	14%	9	4.0	4.4
Paule et al.	GEMOX + Cet	9	0	22	4.0	7.0
Yi et al.	Sunitinib	56	26.8%	8.9	1.7	4.8
Brandi et al.	GEM + platinum or GEM + capecitabine or GEM + CPT-11	49	12.2%	—	3.5	8.1

Conti-FAM; continuous 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin-C; CapCel, capecitabine and celecoxib; GEMOX, gemcitabine and oxaliplatin; Cet, cetuximab; GEM, gemcitabine; CPT-11, irinotecan; GBC, gallbladder carcinoma; TTP, time to progression PFS; progression free survival.

because of the patient's background. Nevertheless, it is difficult to carry out a randomly controlled study, which compares S-1 monotherapy with placebo, since S-1 is approved for advanced biliary tract cancer by social insurance in Japan. Therefore, S-1 monotherapy can be the control arm in the clinical trials that test new promising regimens in the future.

In conclusion, S-1 monotherapy in a practical setting is well tolerated, and its efficacy is almost the same as the prospective clinical trials for patients with advanced BTC refractory to a GEM-containing regimen. Further development and randomized controlled studies of the second-line treatment are warranted.

Conflict of interest statement

None declared.

References

1. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edition, Union for International Cancer Control.
2. *The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer*. 5th edn (revised version), edited by Liver Cancer Study Group of Japan. Tokyo: Kanehara Shuppan.
3. Matsuda T, Marugame T. International comparisons of cumulative risk of gallbladder cancer and other biliary tract cancer, from Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:74–5.
4. 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.
5. Verderame F, Mandina P, Abruzzo F, et al. Biliary tract cancer: our experience with gemcitabine treatment. *Anticancer Drugs* 2000;11:707–8.
6. Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, 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.
7. 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.
8. 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* 2010;103:469–74.
9. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 1996;7:548–57.
10. 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.
11. Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2004;91:1769–74.
12. Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. Multicenter phase II study of S-1 monotherapy as second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine. *Invest New Drugs* 2012;30:708–13.
13. Suzuki E, Okusaka T, Nakamori S, et al. A multicenter phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:336s.
14. Gebbia V, Majello E, Testa A, et al. Treatment of advanced adenocarcinomas of the exocrine pancreas and the gallbladder with 5-fluorouracil, high dose leucovorin and oral hydroxyurea on a weekly schedule. Results of a multicenter study of the Southern Italy Oncology Group (G.O.I.M.). *Cancer* 1996;78:1300–7.
15. Chen JS, Jan YY, Lin YC, et al. Weekly 24 h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract carcinomas. *Anticancer Drugs* 1998;9:393–7.
16. Takada T, Kato H, Matsushiro T, et al. Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* 1994;51:396–400.
17. Patt YZ, Jones DV, Jr, Hoque A, et al. Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2311–5.
18. Choi CW, Choi IK, Seo JH, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000;23:425–8.
19. Malik IA, Aziz Z. Prospective evaluation of efficacy and toxicity of 5-fu and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in patients with advanced cancer of the gallbladder. *Am J Clin Oncol* 2003;26:124–6.
20. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96:896–902.
21. Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review. *Oncologist* 2002;7:288–323.
22. Peters GJ, Ruiz van Haperen VW, Bergman AM, et al. Preclinical combination therapy with gemcitabine and mechanisms of resistance. *Semin Oncol* 1996;23(5 Suppl 10):16–24.
23. Heinemann V, Xu YZ, Chubb S, et al. Inhibition of ribonucleotide reduction in CCRF-CEM cells by 2',2'-difluorodeoxycytidine. *Mol Pharmacol* 1990;38:567–72.
24. Shewach DS, Reynolds KK, Hertel L. Nucleotide specificity of human deoxycytidine kinase. *Mol Pharmacol* 1992;42:518–24.
25. Heinemann V, Xu YZ, Chubb S, et al. Cellular elimination of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate: a mechanism of self-potentiation. *Cancer Res* 1992;52:533–9.

26. Lee S, Oh SY, Kim BG, et al. Second-line treatment with a combination of continuous 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin-C (conti-FAM) in gemcitabine-pretreated pancreatic and biliary tract cancer. *Am J Clin Oncol* 2009;32:348–52.
27. Pino MS, Milella M, Gelibter A, et al. Capecitabine and celecoxib as second-line treatment of advanced pancreatic and biliary tract cancers. *Oncology* 2009;76:254–61.
28. Paule B, Herelle MO, Raga E, et al. Cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with refractory advanced intrahepatic cholangiocarcinomas. *Oncology* 2007;72:105–10.
29. Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, 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.
30. Yi J. Phase II study of sunitinib as second-line treatment in advanced biliary tract carcinoma: multicenter, multinational study. 2011 ASCO Annual Meeting. 2011 (Abstract No e14653).
31. Brandi G. Second-line chemotherapy in patients with biliary tract cancer. 2011 ASCO Annual Meeting. 2011 (Abstract No. e14590).
32. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229–37.
33. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209–14.

膵癌・胆道癌に対する免疫治療, ワクチン療法の新展開

進行胆道癌に対する塩酸 Gemcitabine +
WT1 ペプチドワクチン併用化学免疫療法上野 誠¹⁾・奥坂 拓志²⁾・平家 勇司³⁾・大川 伸一¹⁾

要約：癌薬物療法において殺細胞薬，分子標的薬の開発が主に行われてきたが，癌ペプチドワクチン治療の開発も注目されてきている。胆道癌において，欧米，日本それぞれの多施設臨床試験により，Gemcitabine（以下 GEM）+シスプラチンが標準治療となったが，生存期間中央値は 12カ月に満たず，決して十分とはいえない。また更なる治療の開発は欧米，日本ともに順調とは言い難い状況である。今回，進行膵・胆道癌において GEM+WT1 ペプチドワクチン併用化学免疫療法の第 I 相試験が行われ，更に，われわれは，進行胆道癌における GEM+シスプラチン+WT1 ペプチドワクチン化学免疫療法の多施設臨床試験を計画しており，その経過について紹介する。

Key words：進行胆道癌，癌ペプチドワクチン，WT1 ペプチドワクチン，化学免疫療法

はじめに

癌薬物療法において，従来の抗癌剤としての殺細胞薬に加え，分子標的薬と呼ばれる特定の分子を標的とする治療が多く開発されてきた。一方で，近年，体内のリンパ球を介し癌細胞障害を引き起こす癌ペプチドワクチン治療の開発が盛んになっている。進行膵・胆道癌において Gemcitabine（以下 GEM）+WT1 ペプチドワクチン併用化学免疫療法の第 I 相試験が行われ，更に，われわれは，進行胆道癌における GEM+シスプラチン+WT1 ペプチドワクチン化学免疫療法の多施設臨床試験を計画しており，その経過について紹介する。

I. 胆道癌の標準化学療法

日本を含めた世界各国での最近の臨床試験では，単群の試験や小規模な比較試験が多く，生存期間中央値が 7~10カ月程度と報告されてきた^{1~3)}。2006 年には，英国を中心に行われた GEM 単剤と GEM+シスプラチンのランダム化第 II 相試験（ABC-01 試験）の結果が報告された。その結果は，GEM 単剤群（44 名）と GEM+シスプラチン群（42 名）でそれぞれ，奏効割合は 15.2%と 24.3%，無増悪生存期間中央値は 4.0カ月と 8.0カ月，6カ月無増悪生存割合は 47.7%と 57.1%であった⁴⁾。2009 年には米国臨床腫瘍学会で上記シスプラチン併用療法の第 III 相試験である ABC-02 試験の結果が報告され，生存期間中央値は，単剤群で 8.3カ月，併用群で 11.7カ月，ハザード比 0.70 と GEM+シスプラチン群で有意な生存期間の延長を認め，有害事象も許容範囲内であることから，GEM+シスプラチン療法が標準治療と考えられた⁵⁾。同時期に日本で行われた BT22 試験でも，生存期間中央値は，単剤群で 7.7カ月，併用群で 11.2カ月とほぼ同様の結果であり GEM+シスプラチン療法が標準治療と考えられる⁶⁾。現在，日本では，シスプラチンは保険承認されておらず，公

WT1 Peptide Vaccination plus Gemcitabine in
Advanced Biliary Tract Cancer
Makoto Ueno et al

- 1) 神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター消化器内科（〒241-0815 横浜市旭区中尾 1-1-2）
- 2) 国立がん研究センター中央病院肝胆膵腫瘍科
- 3) 同 臨床試験・治療開発部幹細胞移植療法室

知申請中である。

II. 癌ペプチドワクチン

癌ペプチドワクチン療法の原理は、まず皮下もしくは皮内投与されたペプチド断片が、樹状細胞表面の HLA class I 分子と複合体をつくる。その複合体を持つ活性化樹状細胞は所属リンパ節に移動し、ペプチド複合体を認識する CD8 陽性 T リンパ球 (cytotoxic T lymphocyte : CTL) を活性化する。活性化 CTL は、細胞表面に同じペプチド複合体を持つ腫瘍細胞を認識し、攻撃する。癌特異的 CTL を誘導・活性化するのが、癌ペプチドワクチンと呼ばれる⁷⁾。

III. WT1 ペプチドワクチン

WT1 遺伝子は小児の腎癌である Wilms 腫瘍の原因遺伝子の一つとして単離された遺伝子であり、その遺伝子産物である WT1 蛋白は、ほとんどの固形癌で発現する汎腫瘍抗原である。さらに WT1 が癌遺伝子としての機能を有していることから、WT1 遺伝子産物が癌免疫療法の標的として優れていると考えられる⁸⁾。現在、HLA-A *0201, 0206, 2402 拘束性に WT1 特異的 CTL を誘導出来る数種類の WT1 ペプチドが同定されている⁹⁻¹¹⁾。

IV. GRM+WT1 ペプチドワクチン

国立がん研究センター中央病院において行われた GEM+WT1 ペプチドワクチン併用化学免疫療法の第 I 相試験では、HLA A2402, A0201 両者とも、WT1 ペプチドワクチン 3 mg/body が推奨投与量と考えられた。全症例 25 例のうち、ペプチドワクチンに関連した有害事象により中止した症例は 2 例のみであり、いずれも第 I 相試験終了後の長期継続治療期間中に注射

部位に Grade 2 の皮疹を認めた。解析途中ではあるが、胆道癌の生存期間中央値は、約 9 ヶ月であった。

V. GEM+シスプラチン+WT1 ペプチドワクチン

GEM+WT1 ペプチドワクチンの第 I 相試験の結果に基づき、われわれは WT1 ペプチドワクチンによる生存期間の延長効果を期待し、WT1 ペプチドワクチン併用化学免疫療法の第 II 相試験を行うこととした。

まず、胆道癌の標準治療が GEM+シスプラチンとなったことより、治療レジメンは、GEM+シスプラチン+WT1 ペプチドワクチンとした (表 1)。GEM+シスプラチン併用における WT1 ペプチドワクチンの安全性を確認するために、本試験では 6 例の第 I 相試験パートを設定した。

第 II 相試験デザインは、化学療法抗腫瘍効果への WT1 ペプチドワクチンの上乘せ効果を調べるためには、単群試験では難しいこと、胆道癌が肝外胆管癌、肝内胆管癌、胆嚢癌、十二指腸乳頭部癌からなるヘテロな腫瘍集団であり、登録された腫瘍割合により治療成績が変わりえることから、ランダム化第 II 相試験とした (図 1)。

本試験の primary endpoint は 1 年生存割合、一次治療の有効性を評価するための secondary endpoints として、無増悪生存期間、奏効割合 (測定可能病変を有する患者のみ)、全生存期間、2 年生存割合を、安全性の指標として有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合を設定している (図 1)。

本試験は、各施設の治験審査委員会の承認を得る段階であり、2011 年 1 月より順次、開始されている。

表 1 治療レジメン

薬剤	投与量	投与方法	投与日
GEM	1,000 mg/m ² /day	30 分かけて点滴静注	day 1, 8, q21
シスプラチン	25 mg/m ² /day	1 時間以上かけて点滴静注	day 1, 8, q21
WT1 ペプチドワクチン	0.4 ml×2	皮下注射	day 1, 8, q21

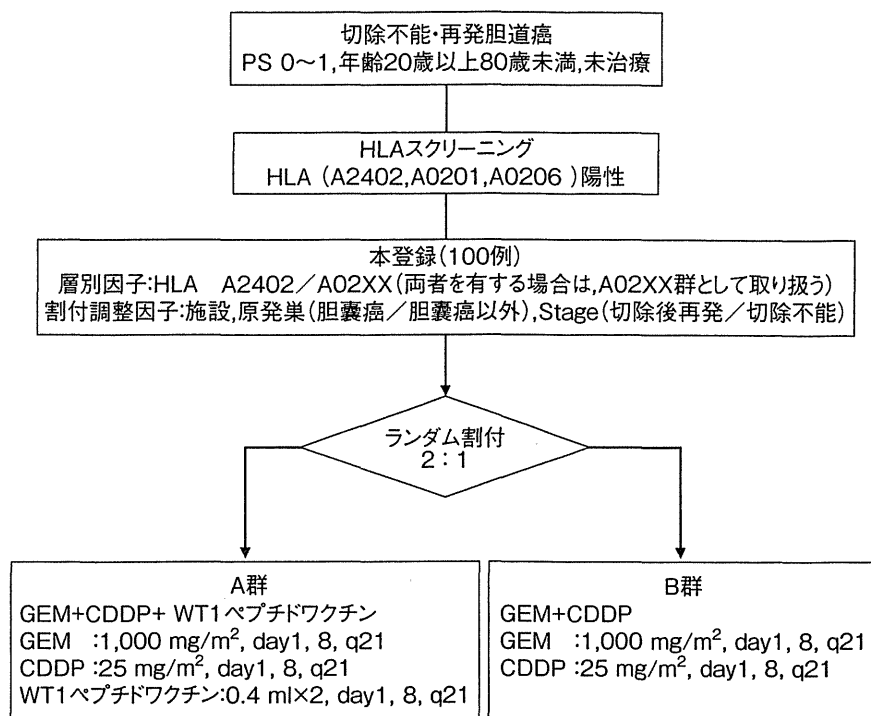


図1 第II相試験パート

おわりに

進行胆道癌領域において、GEM+シスプラチンが標準治療として開発されたことは非常に喜ばしいことである。しかし、その治療成績は、生存期間中央値にて12ヵ月に満たず決して十分とはいえない。世界各国の現状を見渡しても、更なる新規有望薬剤の開発が順調に進んでいるとは言い難い状況がある。WT1ペプチドワクチンという新たな治療が、進行胆道癌の治療成績をより改善することを期待したい。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Park BK, Kim YJ, Park JY, et al. : Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *J Gastroenterol Hepatol* **21** : 999-1003, 2006.
- 4) 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.
- 5) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* **362** : 1273-1281.
- 6) 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.
- 7) 峯 孝志, 溝口順子, 伊藤恭悟 : 分子標的治療としてのがんペプチドワクチン療法. *がん分子標的治療* **4** : 40-46, 2006.
- 8) 杉山治夫 : WT1 癌抗原ペプチドを用いた癌免疫療法の今後の展開. *医のあゆみ* **221** : 617-621, 2007.
- 9) Oka Y, Elisseeva OA, Tsuboi A, et al. : Human cytotoxic T-lymphocyte responses specific for peptides of the wild-type Wilms' tumor gene (WT1) product. *Immunogenetics* **51** : 99-107, 2000.
- 10) Gao L, Bellantuono I, Elsasser A, et al. : Selective elimination of leukemic CD34 (+) progenitor cells by cytotoxic T lymphocytes specific for WT1. *Blood* **95** : 2198-2203, 2000.
- 11) Ohminami H, Yasukawa M, Fujita S : HLA class I-restricted lysis of leukemia cells by a CD8 (+) cytotoxic T-lymphocyte clone specific for WT1 peptide. *Blood* **95** : 286-293, 2000.

Cetuximab

谷口浩也* 福富 晃*

索引用語：EGFR, cetuximab, 胆道癌, 膵癌

1 はじめに

Cetuximab (商品名：アービタックス)は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)を標的とする免疫グロブリンG (IgG1)サブクラスのカメラ型ヒト/マウスモノクローナル抗体であり、生物応答調節薬である。大腸癌、頭頸部癌を対象にした臨床試験で有効性が証明され、本邦でも2008年7月に「EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌」に対して承認を受け、頭頸部癌に対しても承認申請が行われている薬剤である。一方、cetuximabは、膵臓癌、胆道癌に対しても臨床試験が行われ、その有効性が探索されてきた。

本稿では、EGFRのシグナル伝達経路について概説したのち、膵臓癌ならびに胆道癌に対するcetuximabの現在までに明らかとなっている臨床成績と今後の方向性について述べる。

2 癌におけるEGFR経路

EGFR (HER1, ErbB1)は、上皮系細胞など

に存在する細胞膜貫通型受容体のひとつである。EGFRに結合する細胞増殖因子(リガンド)には、EGF、トランスフォーミング増殖因子(transforming growth factor; TGF) - α , amphiregulin, betacellulin, ヘパリン結合性EGF様増殖因子(HB-EGF), epiregulinなどがある。EGFR細胞外ドメインへのリガンド結合によって、EGFRは三次元構造が変化し、EGFRもしくは他のHERファミリー分子(HER2, HER3, HER4)と二量体を形成し、細胞内チロシンキナーゼの活性化、隣接した互いのチロシン残基の活性化(自己リン酸化)が生じ、さらに下流へと情報伝達が生じる。EGFR下流の経路には、RAS/RAF/MEK/ERK経路やPI3K/AKT経路、JAK/STAT経路などが知られている(図1)。

EGFR経路のシグナル伝達は、正常細胞では細胞の分化、増殖、発達、維持の調節に重要な役割を果たしている^{1,2)}。一方で、癌組織ではしばしばEGFRの機能が異常に亢進しており、癌の増殖、浸潤、転移、生存、血管新生などに関与している。

Hiroya TANIGUCHI et al: Cetuximab

*静岡がんセンター消化器内科 [〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007]

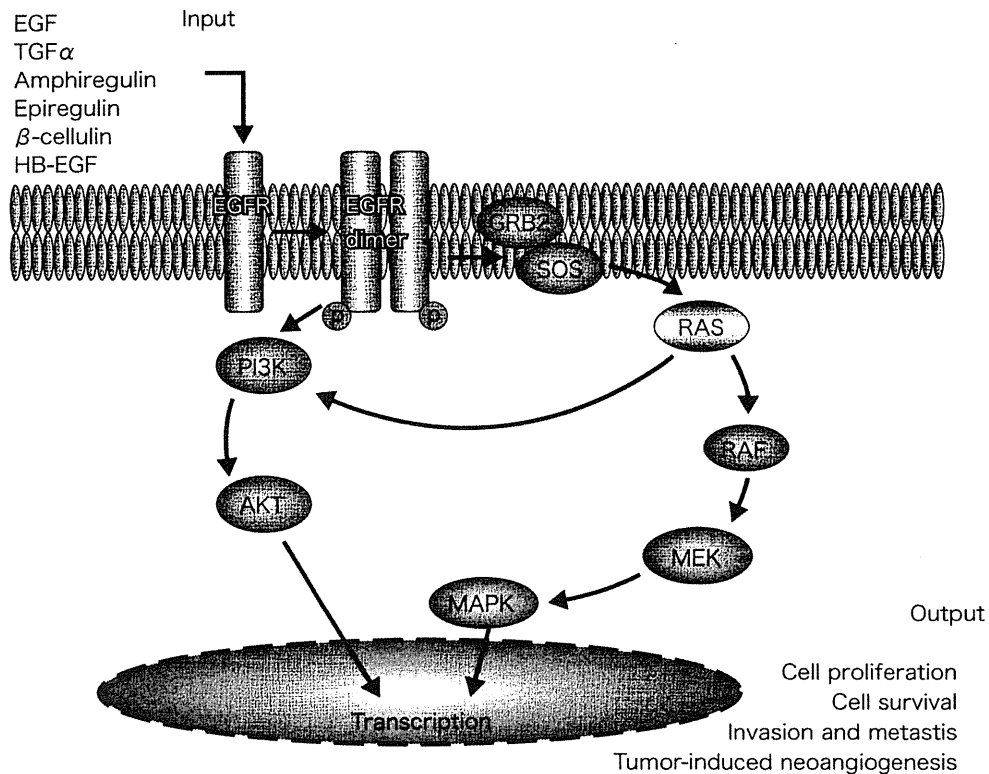


図1 EGFR経路のシグナル伝達
Shankaran V et al: The Oncologist 15: 157-167, 2010

癌におけるEGFR機能亢進の機序には、①EGFR遺伝子の増幅、発現の上昇(大腸癌、頭頸部癌、胃癌など)、②EGFR遺伝子の変異(非小細胞肺癌など)、③EGFRリガンドの増加(乳癌、非小細胞肺癌など)、などが知られている(図2)³⁾。膵臓癌では、30~50%にEGFRの過剰発現や、リガンドであるTGF- α の過剰発現が報告されており、高発現が予後不良因子であるという報告もある^{4~6)}。一方、胆管癌では8~59%にEGFRの過剰発現を認め、低分化腺癌、肝外胆管癌で頻度が高いことが報告されている^{7~9)}。また、胆道癌の約15%にEGFR変異を認めることが報告されている^{10,11)}。これらの報告は、膵臓癌、胆道癌に対してEGFRシグナル経路が治療標的となりえることを支持している。

3 Cetuximabの作用機序

Cetuximabは、EGFRを標的とするヒト/マウスキメラ型IgG1抗体であり、内因性リガンドよりも高い親和性で競合的にEGFRと結合することができる。癌細胞内のEGFR経路阻害は、細胞周期進行および有糸分裂を阻害し、アポトーシスの誘導を生じ抗腫瘍効果を発揮する。また、cetuximabが結合したEGFRは内在化(internalization)が生じ分解され、結果として細胞膜のEGFR発現が減少する。一方、EGFRに結合したcetuximabを免疫担当細胞がFC γ 受容体(FCGR)を介して認識することで生じる抗体依存性細胞障害(Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC)も抗腫瘍効果の機序のひとつ

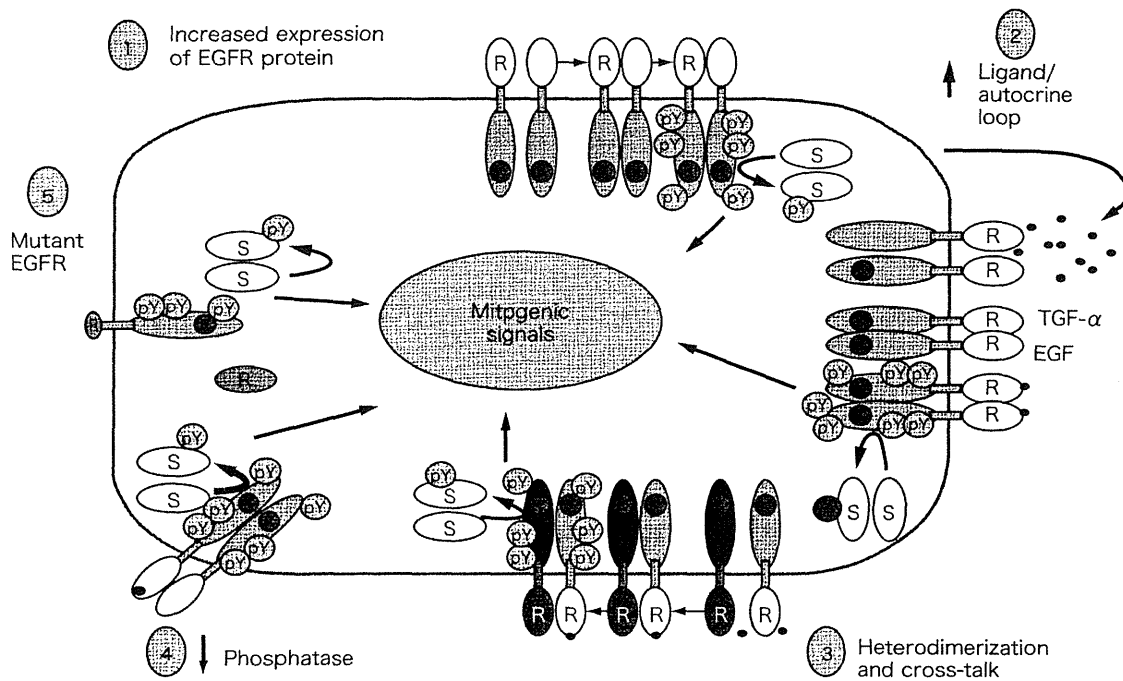


図2 EGFR経路活性化の機序
 Arteaga C L : The Oncologist 7 : 31-39, 2002

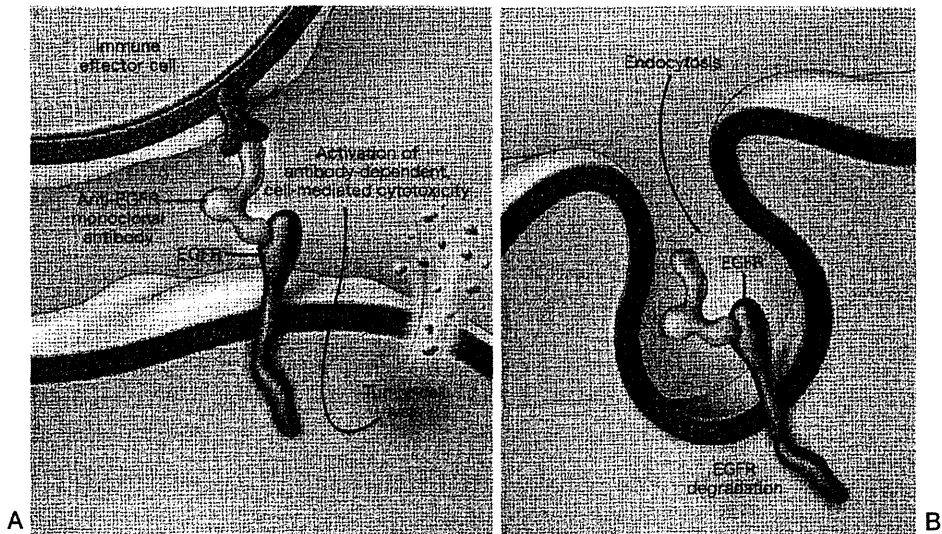


図3 Cetuximabの作用機序(文献12より引用)
 A: 抗体依存性細胞障害(ADCC) B: EGFRの内在化

皮膚の典型的な時間経過

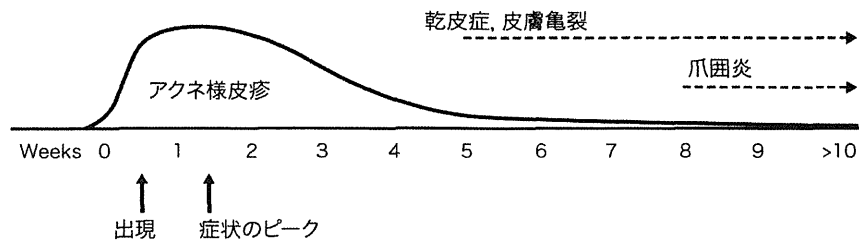


図4 Cetuximabによる皮疹の経過

表1 ざ瘡様皮疹に対する処方例

ざ瘡様皮疹
治療開始時～軽症
ロコイドクリーム® (5g) 1本 1日2回 朝夕 顔 マイザー軟膏® (5g) 1本 1日2回 朝夕 体 ヒルドイドソフト® 皮膚の乾燥部位に
皮疹増悪時(中等症)
(上記に追加して) ミノマイシンカプセル® (100mg) 1cap 夕後 アレグラ® (60mg) 2錠 分2
皮疹増悪時(重症)
(さらに追加) プレドニン® (5mg) 2錠 分1×5日分

とつであると推測されている(図3)¹²⁾。これは、癌細胞の表面抗原を標的とする抗体医薬に共通して認められ、特にIgG1サブクラスの抗体医薬で強く生じるとされている。

4 Cetuximabの副作用

Cetuximab使用の際に留意すべき副作用に、①皮膚症状、②Infusion reaction、③低マグネシウム(Mg)血症、④間質性肺炎、がある。副作用のトータルマネージメントのためには、主担当医だけでなく、皮膚科医師、看護師、薬剤師などで構成される治療チームで管理するのが望ましい。

1. 皮膚症状

80%以上にざ瘡様皮疹(にきびのような皮膚症状)、掻痒症、皮膚乾燥、落屑、多毛症、爪囲炎などの皮膚症状がみられる(図4)。

ざ瘡様皮疹に対する処方例を表1に示す。日常生活の注意事項として、①低刺激性の石鹸を用いる、②シャワーはぬるま湯にする、③入浴後に保湿クリームを乾燥部位に塗る、などのスキンケアと直射日光による日焼けを避けることが重要である。皮疹が増悪した場合や中等症以上の爪囲炎は、速やかに皮膚科に相談する。

2. Infusion reaction

Infusion reactionとは薬剤投与中あるいは投与後24時間以内にみられる発熱、悪寒、呼吸困難、血圧低下、過敏症反応など有害反応の総称である。Cetuximabなどのキメラ型モノクローナル抗体で比較的頻度が高い。予防のために抗ヒスタミン薬+ステロイドの前投与を行う。出現時の対応の1例を示す(表2)。

3. 低マグネシウム(Mg)血症

Cetuximab投与により腎臓の遠位尿細管におけるMg再吸収阻害が生じ低Mg血症が起こる。1mg/dL前後まで低下した場合、精神神経症状(性格変化、疲労、傾眠、けいれんなど)、循環器症状(QTc延長、不整脈、頻脈)、電解質異常(低Ca、低K、低P血症)が生じうる。血清Mg値がGrade 2 (1.2 mg/dL以下)

表2 Infusion reactionの重症度と対応の例

Grade		対応
1	軽度で一過性の反応 点滴の中段を要さない 治療を要さない	投与速度50%で継続
2	治療または点滴の中断が必要 ただし症状に対する治療には 速やかに反応する	投与中断し、抗ヒスタミン薬+ステロイドを投与 症状改善すれば50%の速度で再開
3	遷延. 一度改善しても再発する 続発症により入院を要する	投与中断, 抗ヒスタミン薬+ステロイド投与 アドレナリン投与を考慮
4	生命を脅かす	入院にて経過観察

*出現時, 速やかに全身状態の観察, Gradingを行う

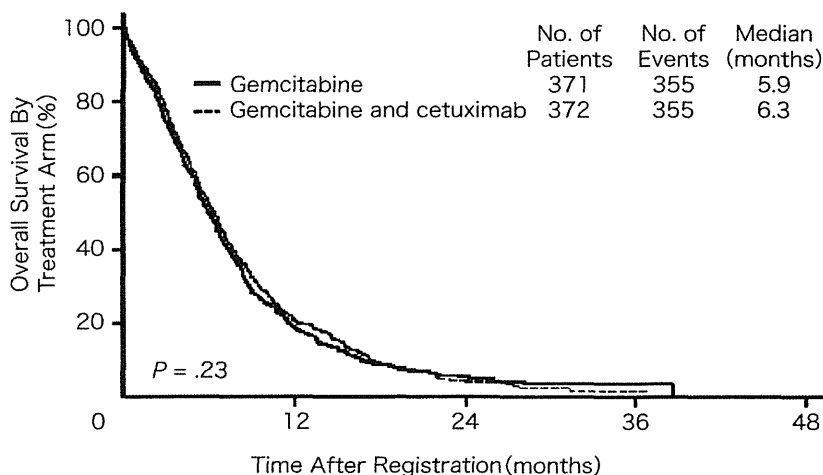


図5 S0205試験での全生存期間

の場合, QTc延長の有無を確認し, Mgの補充を行う. Grade 3 (0.9 mg/dL以下)まで進んだ場合, cetuximabの休止を検討する.

4. 間質性肺炎

発生割合は1%前後と稀であるが, ときに重篤となるので注意が必要である. 呼吸器内科医にコンサルトし, 確定診断が得られなくとも低酸素血症を認める場合は他疾患を想定した治療(抗生剤など)とあわせて, ステロイド投与(プレドニゾン換算で0.5~1.0 mg/

kg/日を4週間以後漸減)を行う.

5 膵臓癌に対するcetuximab療法

米国にて, EGFR陽性の切除不能膵癌患者を対象に gemcitabine (GEM)+cetuximab療法(Cetuximab初回 400 mg/m², 2回目以降は 250 mg/m² の週1回投与)の第II相試験が行われ, 全生存期間(OS)中央値7.1ヵ月, 1年生存率31.7%と比較的良好な成績が得られた¹³⁾. しかし, 引き続き米国の臨床試験グ

表3 膵臓癌に対するCetuximab療法の臨床試験成績(図8)

		N	RR (%)	PFS (M)	OS (M)
S0205	GEM	371	14	3.0	5.8
	GEM+Cmab	372	12	3.4	6.3
GISCAD	GEM+CDDP	42	12	4.2	7.8
	GEM+CDDP+Cmab	42	18	3.4	7.5
GEMOXCET	GEMOX+Cmab	61	33	3.2	5.8

グループであるSWOG (Southwest Oncology Group)で行われた第Ⅲ相試験(S0205試験)では、主要評価項目であるOSに両群間に差を認めず、奏効割合(RR)、無増悪生存期間(PFS)も両群に有意差を認めなかった(図5)¹⁴⁾。主な毒性は、骨髄抑制、疲労感、食欲不振であり、cetuximab併用群でGrade 3/4の皮疹を7.1%、アレルギー反応を3.4%に認めるも忍容可能と考えられた。イタリアでは、EGFR陽性(免疫染色にて1%以上の癌細胞細胞膜が染色されるもの)の切除不能膵癌を対象に、gemcitabine+ oxaliplatin (GEMOX)療法に対するGEMOX+cetuximabの優越性を探索するランダム化第Ⅱ相試験(GISCAD試験)が行われた。結果、主要評価項目であるRR (GEMOX+cetuximab群 vs GEMOX群 14% vs 12%)およびPFS, OSにおいても両群に差を認めなかった¹⁵⁾。さらに、ドイツで行われたGEMOX+cetuximab併用療法の第Ⅱ相試験(GEMOXCET)でも、期待した結果が得られなかった¹⁶⁾。

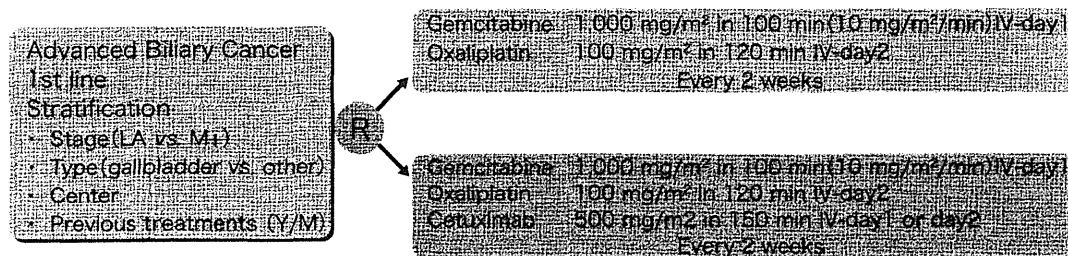
以上から、膵臓癌に対するcetuximab併用療法は、忍容可能であるもの化学療法への上乘せ効果は示されず、今後の臨床開発は困難な状況である。

6 胆道癌に対するcetuximab療法

GEM単独療法とGEM+ cisplatin (GC)併用療法を比較する第Ⅲ相試験(ABC-02試験)

が英国で行われ、GEM単独群に比べ、GC群で有意な生存期間の延長が確認された¹⁷⁾。また日本でもABC-02試験と同じレジメンでランダム化比較第Ⅱ相試験(BT-22試験)が行われ、ほぼ同様の結果であった¹⁸⁾。以上の結果から、GC療法は胆道癌に対する標準治療であると認識されている。一方で、同じプラチナ系薬剤であるoxaliplatinとGEMを併用したGEMOX療法は、いくつかの第Ⅱ相試験で良好な成績が報告されている。インドにおいて、切除不能胆嚢癌を対象に、緩和治療のみ(BSC)と5-FU+folinic acid (FUFA), GEMOXの3群の比較試験が行われ、OS中央値がBSC群4.5カ月、FUFA群4.6カ月、GEMOX群9.4カ月とGEMOX群で有意な予後の改善が得られた¹⁹⁾。GEMOX療法も胆道癌に対する治療選択肢のひとつとして考えられている。

Malkaらは2009年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)年次総会で、フランス・ドイツで行われているGEMOX療法へのcetuximabの上乗せを探索する試験(BINGO試験)の中間成績を発表した。この試験は切除不能の局所進行・転移性胆道癌の初回治療としてGEMOX療法とGEMOX+cetuximab併用療法を比較するランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ相試験である。18例ずつの中間評価では主要評価項目である4カ月無増悪生存割合はGEMOX群50%、GEMOX+cetuximab群61%でありcetuximab併用群で良好であった²⁰⁾。毒性について



Endpoints

- Primary: 4-month PFS rate (RECIST)
- Secondary: Toxicity, ORR, DCR, resectability rate, PFS, OS
- Exploratory:
 - EGFR pathway analyses (blood, tumor)
 - PET study (baseline and at 1 month)

図6 BINGO試験の試験デザイン

表4 膵臓癌に対するCetuximab療法の臨床試験成績

		N	RR	PFS (M)	OS (M)
Malka et al.	GEMOX	18	11%	50%*	NA
	GEMOX+Cmab	18	17%	61%*	NA
Gruenberger et al.	GEMOX+Cmab	30	63%	8.8	15.2
Jensen et al.	GEMOX+Cap+Pmab	46	33%	8.3	10.0

* 4 months PFS rate (Interrim analysis)

Cmab: cetuximab, Pab: panipitumumab, Cap: capecitabine

は、cetuximab併用群でGrade 3以上の皮膚毒性、過敏反応を8%に認めたが、両群ともにdose intensityは全薬剤95%以上であり、忍容可能であると考えられた。また、オーストリアのグループでGEMOX+cetuximab療法の第II相試験が行われ、RR 63% (30例中¹⁹⁾であり30例中9例が腫瘍縮小により治癒切除可能となった²¹⁾。また、観察期間中央値22カ月の時点でのPFS、OS中央値はそれぞれ8.8カ月、15.2カ月と良好な成績であった。毒性についてはGrade3以上の皮疹、末梢神経障害をそれぞれ4例に認めたがGrade4以上の有害事象を認めなかった。一方、EGFRを標的とした完全ヒト型IgG2モノクローナル抗体であるpanitumumabの臨

床試験として、JansenらによりKRAS野生型の胆道癌を対象に、GEMOX+capecitabine+panitumumab療法(GEM 1,000 mg/m² day1, l-OHP 60 mg/m² day1, panitumumab 6 mg/kg day1, capecitabine 1,000 mg/m² day1~7, 2週ごと)の第II相試験が行われ、RR 33%, PFS中央値8.3カ月、OS中央値10.0カ月であったと報告されている²²⁾。

以上から、少数例による第II相試験の結果からは、胆道癌に対するcetuximab療法の有効性が示唆されており、現在、第III相試験による検証が行われている。

7 Cetuximab療法のバイオマーカー

現在、さまざまな癌腫において薬剤の効果

- | |
|--|
| <p>○腫瘍因子</p> <ul style="list-style-type: none"> ・EGFR発現量, 増幅, 変異 ・KRAS変異, BRAF変異 ・EGFRリガント(EGF, TGFα, amphiregulinなど)発現量 ・PIK3CA変異, PTEN異常 <p>○宿主因子</p> <ul style="list-style-type: none"> ・FCGR遺伝子多型 ・皮疹の程度 |
|--|

図7 Cetuximab効果予測因子の候補

を予測するバイオマーカー（効果予測因子）を確立することが重要な課題となっている。例えば、抗HER2抗体であるtrastuzumabはHER2の過剰発現が認められる胃癌、乳癌において有効性が認められている。Cetuximabの効果予測因子としては、前臨床研究の段階でEGFR陽性癌細胞株でcetuximabの効果が高かったことから、EGFR発現の程度が効果予測因子となる可能性が指摘されていた。ところが、大腸癌における臨床試験の結果から、EGFR発現のない(免疫染色の評価で陰性)大腸癌においてもcetuximabの効果が認められ、現在EGFR発現の有無でcetuximab投与の判断は行っていない。S0205試験では、登録された745人のうち595人で腫瘍組織でのEGFR発現の評価(免疫染色法)が行われていたが、EGFR陽性(92%)の患者に限定した場合でもcetuximab併用の有効性は認められなかった。

また、大腸癌では複数のランダム化比較試験のサブグループ解析の結果から、腫瘍組織にKRAS遺伝子変異(コドン12, 13)を有する患者ではcetuximabの有効性が認められないことが示され²³⁾、現在では、KRAS遺伝子変異はcetuximabの効果予測因子(無効例)としてほぼ確立され、臨床でも抗EGFR抗体の投与前にKRAS遺伝子検査が行われている。膵癌では50~100%と高率にKRAS遺伝

子変異を認める。GEMOX CET試験では39%の症例でKRAS遺伝子検査が行われ、14例(56%)でコドン12変異を認め、KRAS変異の有無でPFSには差を認めなかったが、OSはKRAS遺伝子変異を認める群で短い傾向にあった(中央値263日 vs 162日)と報告されている²⁴⁾。この報告からは、膵臓癌におけるKRAS遺伝子変異の有無は、抗EGFR抗体の効果予測因子というよりは予後因子である可能性が示唆されるが、少数例での検討にすぎない。KRAS遺伝子変異の有無が膵臓癌においてcetuximabの効果予測因子となるかどうかについては大規模なランダム化比較試験でのバイオマーカー解析が必要である。また、胆道癌においてはGruenbergerらの報告の中で30例中3例(10%)にKRAS変異を認めており、3例中2例でPRが得られたとしている。胆道癌においてもKRAS遺伝子変異の有無が効果予測因子となるかは、今後の検討課題である。

大腸癌では、KRAS遺伝子変異以外にもBRAF、PIK3CA遺伝子の変異や、EGFRリガンドの発現量、FCGR遺伝子多型などが効果予測因子となるかどうか検討が進んでいるが、いずれも現時点で確立されたものではない(図7)。また、癌腫の違いによりバイオマーカーは異なる可能性がある。胆道癌、膵臓癌におけるcetuximabのバイオマーカーは、それぞれ対象とする癌腫の臨床試験サンプルを用いた研究で検討されるべきである。BINGO試験ではバイオマーカー解析が付随研究として計画されており、結果が明らかになればcetuximabの有効・無効な集団が絞り込めるかもしれない。

8 まとめ

膵臓癌、胆道癌においてしばしばEGFR経

路の異常が認められ、cetuximab療法の臨床試験が行われてきた。現時点では、膵臓癌は有望な結果が得られず、胆道癌では少数例での結果しか得られていない。膵臓癌での開発で得られた教訓を胆道癌で生かすためには、できるだけ早い段階で胆道癌におけるcetuximabの効果予測因子を絞り込み、効果が期待できる患者集団を対象に臨床試験を進めていく必要があるだろう。

文 献

- 1) Hynes NE, Lane HA : ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 5 : 341-354, 2005
- 2) Shankaran V, Obel J, Benson AB 3rd : Predicting response to EGFR inhibitors in metastatic colorectal cancer: current practice and future directions. *Oncologist* 15 : 157-167, 2010
- 3) Arteaga CL : Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? *Oncologist* 7 : 31-39, 2002
- 4) Barton CM, Hall PA, Hughes CM et al : Transforming growth factor alpha and epidermal growth factor in human pancreatic cancer. *J Pathol* 163 : 111-116, 1991
- 5) Korc M, Chandrasekar B, Yamanaka Y et al : Overexpression of the epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer is associated with concomitant increases in the levels of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha. *J Clin Invest* 90 : 1352-1360, 1992
- 6) Yamanaka Y, Friess H, Kobrin MS et al : Coexpression of epidermal growth factor receptor and ligands in human pancreatic cancer is associated with enhanced tumor aggressiveness. *Anticancer Res* 13 : 565-569, 1993
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Shafizadeh N, Grenert JP, Sahai V et al : Epidermal growth factor receptor and HER-2/neu status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in adenocarcinomas of the biliary tree and gallbladder. *Hum Pathol* 41 : 485-492, 2010
- 10) Leone F, Cavalloni G, Pignochino Y et al : Somatic mutations of epidermal growth factor receptor in bile duct and gallbladder carcinoma. *Clin Cancer Res* 12 : 1680-1685, 2006
- 11) Gwak GY, Yoon JH, Shin CM et al : Detection of response-predicting mutations in the kinase domain of the epidermal growth factor receptor gene in cholangiocarcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 131 : 649-652, 2005
- 12) Ciardiello F, Tortora G : EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 358 : 1160-1174, 2008
- 13) Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A et al : Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 22 : 2610-2616, 2004
- 14) Philip PA, Benedetti J, Corless CL et al : Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 28 : 3605-3610, 2010
- 15) Cascinu S, Berardi R, Labianca R et al : Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) . Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol* 9 : 39-44, 2008
- 16) Kullmann F, Hollerbach S, Dollinger MM et al : Cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOXCET) in first-line metastatic pancreatic cancer: a multicentre phase II study. *Br J Cancer* 100 : 1032-1036, 2009
- 17) 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
- 18) 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

- 19) Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK et al : Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 28 : 4581–4586, 2010
- 20) 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 : 206s, 2009
- 21) Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U et al : Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 11 : 1142–1148, 2010
- 22) Jensen LH, Lindebjerg J, Ploen J et al : Phase II marker-driven trial of panitumumab and chemotherapy in KRAS wild-type biliary tract cancer. *Ann Oncol*, 2012 [Epub ahead of print]
- 23) Qiu LX, Mao C, Zhang J et al : Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies. *Eur J Cancer* 46 : 2781–2787, 2010
- 24) Kullmann F, Hartmann A, Stöhr R et al : KRAS mutation in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: results of a multicenter phase II study evaluating efficacy of cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOXCET) in first-line therapy. *Oncology* 81 : 3–8, 2011

* * *

膝・胆道癌における分子標的治療の動向

胆道癌に対する分子標的治療の臨床試験の現状と展望*

福富 晃¹⁾・朴 成和¹⁾

要約：胆道癌に対する分子標的治療薬の臨床試験では、治療選択に関わるバイオマーカーが明らかでないために全胆道癌患者を対象としたものが多い。しかしながら、こうした試験で分子標的薬剤の有効性を見逃さないためには、登録された患者全体の治療成績の評価にとどまることなく、治療開始前に効果の期待できる患者集団の選択に有用なバイオマーカーの探索や、治療開始後に早期に治療効果を予測するバイオマーカーの探索を積極的に行うべきである。また分子標的治療薬により「著効」症例が認められた場合、将来の個別化医療に結びつく可能性を念頭におき、それらの症例において癌細胞の増殖の抑制や生存の維持に強く関わる特定の癌遺伝子を詳細に探索すべきである。従来の「臓器別横断的」では治療開発が困難であった胆道癌にとって、「バイオマーカー別縦断的」なアプローチが突破口となることが期待される。

Key words：胆道癌，分子標的治療，バイオマーカー，探索

はじめに

胆道癌には肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌が含まれる。わが国での死亡数は年間 17,311 人 (2008 年) に上り、全悪性腫瘍の中で 6 番目に多い¹⁾。このわが国における死亡数は国際的にみても断然トップであり、2 位以下のドイツ、米国、韓国 (いずれも年間 3,400~3,500 人程度) を大きく引き離している²⁾。また、肝内胆管癌は UICC 分類やわが国の取扱い規約では肝臓癌に分類されてはいるものの、化学療法の試験では胆道癌に含められることが多い。肝内胆管癌は肝臓癌の 4.36% を占めていたとの報告があり³⁾、死亡数は年間 1,400 人程度と推測される。よって肝内胆管癌を含めた胆道癌全体では、わが国の全悪性腫瘍の死因の約 5.5% を占める計算になる。このように、わが国は国際的な視野からみても胃癌と同様に胆道癌の治療開発を牽引すべき立場にあり、胆道癌に対する化学療法の開発に積極的に取り組むべきである。本稿では、胆道癌

における化学療法の現状をふまえ、分子標的治療の開発の現状と展望について述べる。

I. 胆道癌における化学療法の現状

胆道癌は① (欧米での) 疾患頻度が低い、② 高齢者や胆管閉塞・胆管炎などによる全身状態不良例が多い、③ 肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌、肝内胆管癌を含めたヘテロな集団である、④ 組織学的診断が得づらい、⑤ 病変が測定しづらい、等々の理由により、その治療開発は遅れてきた。ようやく 2009 年の ASCO にて、英国を中心とするグループからゲムシタピン (以下 GEM) とシスプラチン (以下 CDDP) の併用療法による治療成績が GEM 単独療法を上回ることが報告され (ABC-02 試験)⁴⁾、この領域では初めて大規模な比較試験によって標準治療が確立された。ちなみに、胆道癌の年間死亡数の合計がわずか 615 人 (2006 年) の英国を中心とした参加国によってこの第Ⅲ相試験が成し遂げられたことは驚くべき事実である。わが国も同様のレジメンを比較したランダム化第Ⅱ相試験 (BT-22 試験) の結果を報告し⁵⁾、GEM+CDDP 併用療法の世界標準としての裏付けに貢献している。

* Present Clinical Trials and Future Direction of Molecular Targeted Chemotherapy for Biliary Tract Cancer

1) 静岡県立静岡がんセンター消化器内科 (〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007)