

解析を行い、CPGL 遺伝子欠失が予後不良マーカーとなりうると報告している。

なお、これまで EUS-FNA 検体を用いたアレイ CGH 解析の報告は少ない。Birnbaum ら¹⁵⁾は 39 例の EUS-FNA 検体および 8 例の細胞株を用いたアレイ CGH 解析により GATA6 遺伝子の増幅を報告しているが、化学療法の有効性などの臨床的因子との関連については今後の課題である。

III. EUS-FNA 検体を用いたアレイ CGH 解析によるゲノムバイオマーカー探索

われわれは現在、切除不能膵癌症例を対象として EUS-FNA 検体を用い、アレイ CGH 法によるゲノムコピー数異常の網羅的解析を行っている。本研究により切除不能症例のゲノム分子情報の集積を行うとともに、最終的には膵癌組織のゲノム情報と化学療法の治療効果との関連を検討し、バイオマーカーの確立を目指す。

これまで 160 例の切除不能膵癌症例に対し EUS-FNA により膵癌組織の採取・凍結保存を行っているが、本稿では初期の 35 例に対して行ったアレイ CGH 解析結果について概説する。以下、preliminary なデータだが、EUS-FNA による微小検体であっても平均 2 μ g を越える DNA 抽出が可能であった。DNA 採取量は検体によりばらつきが大きく、WGA 法 (whole genome amplification) による増幅を行い全例でアレイ CGH 解析を施行し得た。ゲノムコピー数解析の結果、膵癌における代表的な癌抑制遺伝子である p16 や SMAD4 の loss を約 6 割の症例に認め、p53 の loss を約 1/4 の症例で認めた。これらの頻度は過去の手術標本や細胞株を用いた検討と同等の成績であり、微小な EUS-FNA 検体であってもアレイ CGH によるゲノムコピー数解析は可能であった。今後、症例を集積し、膵癌ゲノムコピー数異常と治療効果の関連について検討を進めていく予定である。

おわりに

本稿では EUS-FNA 検体を用いた遺伝子解析の現状と問題点、およびわれわれの行っているアレイ CGH 法によるゲノムコピー数解析につき概説した。

切除不能膵癌において、個々の分子生物学的な病態把握と個別化治療の実現には EUS-FNA 検体に基づく分子情報解析法の確立が重要であり、今後さらに解析精度を高める工夫を行っていく必要がある。

参考文献

- 1) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. : Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* **348** : 994-1004, 2003.
- 2) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. : Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* **361** : 947-957, 2009.
- 3) Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, et al. : Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **363** : 1693-1703, 2010.
- 4) Fujita H, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. : Gene expression levels as predictive markers of outcome in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. *Neoplasia* **12** : 807-817, 2010.
- 5) Fujita H, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. : High EGFR mRNA expression is a prognostic factor for reduced survival in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. *Int J Oncol* **38** : 629-641, 2011.
- 6) Ashida R, Nakata B, Shigekawa M, et al. : Gemcitabine sensitivity-related mRNA expression in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of unresectable pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* **28** : 83, 2009.
- 7) Itoi T, Sofuni A, Fukushima N, et al. : Ribonucleotide reductase subunit M2 mRNA expression in pretreatment biopsies obtained from unresectable pancreatic carcinomas. *J Gastroenterol* **42** : 389-394, 2007.
- 8) Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M, et al. : Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* **136** : 187-195, 2009.
- 9) Maréchal R, Bachet JB, Mackey JR, et al. : I. Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology* **143** : 664-674, 2012.
- 10) Suzuki A, Shibata T, Shimada Y, et al. : Identification of SMURF1 as a possible target for 7q21.3-22.1 amplification detected in a pancreatic cancer cell line by in-house array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci* **99** : 986-994, 2008.
- 11) Harada T, Chelala C, Bhakta V, et al. : Genome-wide DNA copy number analysis in pancreatic cancer using high-density single nucleotide polymorphism arrays. *Oncogene* **27** : 1951-1960, 2008.
- 12) Chen S, Auletta T, Dovirak O, et al. : Copy number alterations in pancreatic cancer identify recurrent PAK4 amplification. *Cancer Biol Ther* **7** : 1793-1802, 2008.
- 13) Loukopoulos P, Shibata T, Katoh H, et al. : Genome-

wide array-based comparative genomic hybridization analysis of pancreatic adenocarcinoma : Identification of genetic indicators that predict patient outcome. *Cancer Sci* **98** : 392-400, 2007.

14) Lee JH, Giovannetti E, Hwang JH, et al. : Loss of 18q22.3 Involving the Carboxypeptidase of Gluta-

mate-like Gene Is Associated with Poor Prognosis in Resected Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* **18** : 524-533, 2012.

15) Birnbaum DJ, Adélaïde J, Mamessier E, et al. : Genome Profiling of Pancreatic Adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* **50** : 456-465, 2011.

* * *

遠隔転移を伴う膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の 第Ⅲ相試験

大川 伸一¹⁾

要約：膵癌の一次化学療法は長らくゲムシタピン（GEM）が標準治療であった。GEM に対する多くの新規レジメンの比較試験が行われてきたが、GEM+erlotinib 以外はことごとく有意差を示せなかった。2011年にフランスから報告された多剤併用療法である FOLFIRINOX は遠隔転移を有する膵癌において GEM に対して生存期間の延長に大きな差を示し、欧米では標準治療の一つとなった。この治療法は良好な治療成績を示した一方で、多くの有害事象をケアする必要があるため、全身状態が良好で非高齢者の膵癌が対象になると考えられる。また好中球減少が高率に生じるため、胆管炎をきたしやすい膵癌においては十分な注意が必要である。日本でも治験が行われており、近い将来、使用が認められる可能性が高い。10年以上、やや閉塞感があった膵癌の化学療法であるが、今後の治療戦略の展開において大きなエポックとなる試験と言えよう。

Key words : FOLFIRINOX, pancreatic cancer, chemotherapy

はじめに

進行膵癌に対する化学療法は長らく塩酸ゲムシタピン（GEM）単独療法が事実上の標準療法である。これは1997年にBurrissら¹⁾が報告した5-FUとの比較試験の結果に基づくものである。以後GEM単独療法をcontrol armとしてGEM+新規薬剤を比べる多くの無作為化比較試験が行われたが、GEM+erlotinib²⁾以外はことごとく優越性を証明できなかった。GEM+erlotinibは米国では報告後まもなく一次化学療法のオプションとして承認され、ガイドライン上にも加えられたものの、その後も長らく新規薬剤が見いだせなかった。この後、日本ではS-1が膵癌に承認され³⁾、一次化学療法のオプションの一つとなった。だがこれらいずれの治療もGEM単独療法と大きな違いは無い

と考えられてきた。

2011年にフランスのConroyら⁴⁾が報告した遠隔転移を有する膵癌に対するFOLFIRINOX療法はGEMとの比較試験として明らかな優越性を示した。この試験はGEM freeのレジメンであったこと、GEMに対する成績の差が顕著であったこと、局所進行膵癌を除いた進行膵癌を対象とした試験であったことなどから大きなインパクトを与えた。以下FOLFIRINOX療法について述べる。

I. 試験デザイン

試験は第Ⅱ相から開始し、続けてⅢ相に移行する形をとった。対象は18歳以上の組織学的または細胞診にて診断された、遠隔転移を有する膵癌で、膵癌に対する前治療歴が無い症例である。ECOG (eastern cooperative oncology group) の performance status (PS, 日常生活状態)⁵⁾が0 (全く問題無く活動できる) または1 (軽い家事, 事務作業: 肉体的に激しい活動は制限されるが, 歩行可能で軽作業や座っての作業は行うことができる) と良好であること, 黄疸が無いこと,

FOLFIRINOX : The Phase III Study for Metastatic Pancreatic Cancer

Shinichi Ohkawa

1) 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)

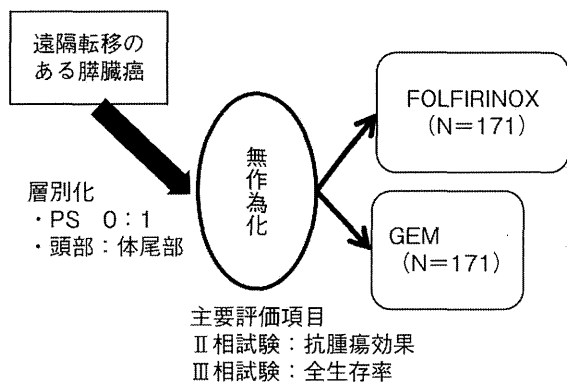


図1 試験デザイン

骨髄機能が保たれていること（好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上，血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上），肝臓や腎臓などの重要臓器機能が保たれていることなどが適格条件である。除外項目としては76歳以上，内分泌腫瘍や腺房細胞癌，膵臓に対する放射線治療歴のあるもの，脳転移，他の癌の既往のあるもの，活動性感染症，慢性下痢，臨床的に問題となる心疾患，妊婦あるいは授乳中の症例とされた。

登録された対象をPS（0 vs 1）と原発の部位（膵頭部 vs 体尾部）で層別化した上で無作為にFOLFIRINOX群とGEM群に分けた（図1）。FOLFIRINOXの治療法は，使用する薬剤として5-FU，ロイコボリン（I-LV），オキサリプラチン（L-OHP），イリノテカン（CPT-11）の4剤である。まず前投薬として制吐剤を投与した後，オキサリプラチンを $85\text{ mg}/\text{m}^2$ ，2時間で静脈内投与，ロイコボリンを $400\text{ mg}/\text{m}^2$ ，2時間で静脈内投与し，オキサリプラチン投与開始30分後から，イリノテカンを $180\text{ mg}/\text{m}^2$ ，90分かけて静脈内投与した。さらにこれらの投与終了後すぐに5-FUをまず $400\text{ mg}/\text{m}^2$ でbolus投与し，続けて $2,400\text{ mg}/\text{m}^2$ を46時間かけて投与した。治療開始後3日目から14日目までを休薬とする全体のスケジュールを1サイクルとして，これを繰り返した（図2）。有害事象に応じて薬剤の減量は詳細に規定された。また2サイクル以降は好中球減少に対して適宜G-CSF製剤が使用された。

GEM群は $1,000\text{ mg}/\text{m}^2$ を週1回，連続7週間投与した後，1週休薬，その後は3週投与して1週休薬を繰り返した。FOLFIRINOX群が2週間が1サイクルであるため，GEM群は2週間の休薬期間をもって1サイクルと定義した。

治療は増悪まで継続され，効果の認められる症例は6ヵ月までの治療が推奨された。治療終了後は3ヵ月毎の経過観察が行われた。

第II相部分の主要評価項目は抗腫瘍効果，副次評価

項目は安全性とした。第III相では主要評価項目が全生存期間，副次評価項目が無増悪生存期間，抗腫瘍効果，安全性，そしてquality of lifeであった。

II. 結 果

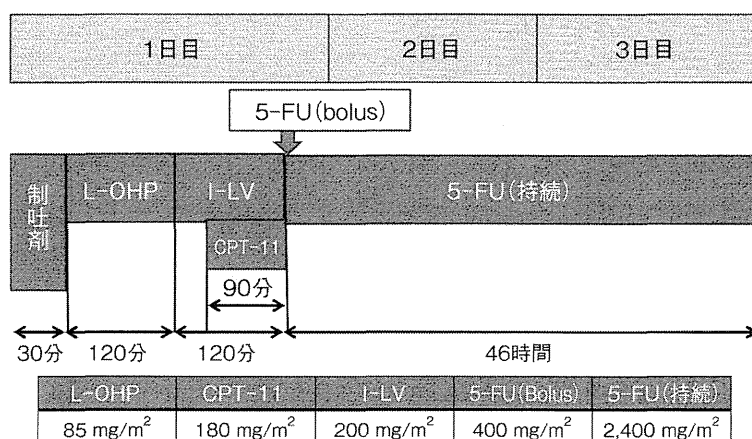
2005年の12月から2009年の10月までフランス国内の48施設から登録された症例がFOLFIRINOX群，GEM群に割り付けられた。Intention-to Treat解析対象として各群171例ずつであり，安全性の解析対象はFOLFIRINOX群169例，GEM群167例であった。両群の背景には測定可能な肺転移がFOLFIRINOX群でやや少ない以外は，他の多くの項目で有意な違いは認められなかった（表1）。治療期間としてサイクル数の中央値はFOLFIRINOX群で10サイクルに対してGEM群は6サイクルであった。

奏効率：第II相部分は2005年1月から2006年11月までに88例が登録された。奏効率は研究者の評価ではFOLFIRINOX群で31.8%（14例/44例），GEM群で11.3%（5例/44例）であった。この結果，II相の主要評価項目が達成できたため，II相の症例も引き続いて，試験はIII相に移行した。III相の奏効率（表2）はFOLFIRINOX群で31.6%，GEM群で9.4%であった（ $p < 0.001$ ）。

生存率（表2）：観察期間中央値は26.6ヵ月であった。342例中273例の死亡が起きた時点で生存期間の解析が行われた。全生存期間はFOLFIRINOX群で11.1ヵ月，GEM群で6.8ヵ月であった。死亡のhazard ratio（HR）は0.57，95%信頼区間は0.45～0.73， $p < 0.001$ であった。6，12，18ヵ月時点での生存率はFOLFIRINOX群で75.9%，48.4%，18.6%，GEM群で57.6%，20.6%，6.0%であった。Progression free survival（PFS）はFOLFIRINOX群で6.4ヵ月，GEM群で3.3ヵ月であった（HR=0.47）。6，12，18ヵ月時点での無増悪生存率はFOLFIRINOX群で52.8%，12.1%，3.3%，GEM群で17.2%，3.5%，0%であった。

二次化学療法：二次化学療法はFOLFIRINOX群で80例，GEM群で85例に行われた。二次化学療法開始からの生存期間は両群で差はみられなかった（各群4.4ヵ月）。治療内容はFOLFIRINOX群ではGEMまたはGEM basedのレジメンであったのに対し，GEM群ではさまざまであった。

安全性（表3）：Grade 3以上の有害事象については，好中球減少，発熱性好中球減少，血小板減少，下痢，末梢神経障害がFOLFIRINOX群で有意に高率であった。一方，AST・ALT上昇はGEM群で有意に高率で



L-OHP: オキサリプラチン, I-LV: ロイコボリン, CPT-11: イリノテカン

14日間を1サイクルとする

図 2 投与方法

表 1 患者背景

	FOLFIRINOX N=171	GEMCITABINE N=171
年齢	61 (25~76)	61 (34~75)
性別 (男:女)	106:65	105:66
ECOG PS (0:1:2)	64:106:1	66:105:0
膀胱部位		
頭:体:尾:多発 (%)	39.2:31.0:26.3:3.5	36.8:33.9:26.3:2.9
胆管ステント (%)	15.8	12.9

表 2 有効性

	FOLFIRINOX N=171	GEMCITABINE N=171
Response Rate	31.6%	9.4%
生存期間中央値	11.1ヵ月	6.8ヵ月
1年生存率	48.4%	20.6%

表 3 安全性 Gr 3・4の有害事象

有害事象名	FOLFIRINOX (n=167)	GEM (n=169)	P値
好中球減少	45.7	21.0	<0.001
発熱性好中球減少	5.4	1.2	0.03
血小板減少	9.1	3.6	0.04
貧血	7.8	6.0	NS
疲労	23.6	17.8	NS
嘔吐	14.5	8.3	NS
下痢	12.7	1.8	<0.001
末梢神経障害	9.0	0	<0.001
AST・ALT上昇	7.3	20.8	<0.001
血栓症	6.6	4.1	NS

あった。両群において胆管ステントの有無による血液学的な有害事象や感染症のリスクは同じ様なものであった。G-CSFはFOLFIRINOX群で42.5%, GEM群で5.3%に投与された。

Quality of life (QOL): EORTCの調査票であるQLQ-C30⁶⁾で測定したQOLは、base lineの時点では両群に有意な差はみられなかった。しかし治療開始後6ヵ月の時点では、FOLFIRINOX群で31%が低下したとされたが、GEM群では66%に上った。

III. 試験の評価

前述したように膀胱の化学療法は、1997年¹⁾以来GEMがkey drugとされてきた。GEMをbaseとした併用療法において唯一GEMに対して優越性を示した

GEM+erlotinib併用療法は、米国ではMooreら²⁾の報告後、間もなく膀胱に使用が承認されたが、日本では安全性の担保の整備に時間がかかり、2011年ようやく使用が認められた。

またS-1をGEMと比較するGEST試験⁷⁾が膀胱に対する日本で初めての第Ⅲ相試験として行なわれ、S-1単独療法のGEMに対する非劣性が示された。このため我が国では現在、膀胱の一次化学療法の選択肢としてGEM, GEM+erlotinib, S-1と3種類の治療法が存在する。しかしこれらはいずれも同等に近い治療成

績であり、使い分ける根拠に大きな違いはないとも言える。日常臨床において患者には三つの治療法を提示し、肺の障害の有無、臓器機能、PS、患者の希望、人生観、life styleなどを考慮して決めることが多い。

このような状況の中で、FOLFIRINOXはそのすぐれた成績から大きな衝撃を与え、また試験の質も高く評価されたこともあり、進行膵癌に対する一次治療のオプションの一つとしてNCCNのguidelineに迅速に記載された。ただし前の項で述べたように多剤併用であり、薬剤による副作用が多くかつ多様なことから、これまでのレジメンと比して有害事象の対策に相当な注意を払う必要がある。とくにgrade 3以上の好中球減少を半数近くに生じ、発熱性好中球減少もみられ、G-CSF製剤は40%以上に使用されている。また疲労感、QOLに直接関わる事項だが頻度が多く、末梢神経障害はオキサリプラチンの投与回数が増えれば頻度が高くなり、治療継続の可否に直接影響する事象である。このようなことから、FOLFIRINOXの適応や治療の実際に当たっては慎重な配慮が必要と考えられる。

IV. 膵癌化学療法の今後の展開予想

FOLFIRINOXはすでに日本でも治験が行われ、近い将来承認される可能性が高い。PSが良く、臓器機能が十分保たれている非高齢者にはこの恩恵を受けられる可能性があり、大変期待される。強力な化学療法の出現は、すべての癌腫の中でもっとも治療に抵抗する膵癌に対して朗報であることは間違いない。一方で、がん性疼痛、食欲低下、体重減少など多くの臨床症状を有する膵癌において、我が国でFOLFIRINOX療法が適応となる割合がどのくらいになるかは未知数である。日常の臨床においてもその適応については、PS良好で主要な臓器機能が十分保たれていること、好中球が減少しやすいため胆管炎などの処置が迅速にできる体制であること、高齢者には厳しいこと、ポート留置が必要になることなどを考慮すると、対象となる症例にはかなり縛りがあると考えられる。すでに使用されている海外においても、膵癌全体の30%程度を対象に

しかならないとも言われており、最初から減量したレジメン(modified FOLFIRINOX)の治療成績の報告が多くみられている。オリジナルの薬剤量がどのくらいの症例に対して継続投与が可能なのかなどの検証が必要であるかもしれない。膵癌の化学療法はこの10年以上、やや閉塞感があったが、FOLFIRINOXが登場し、さらには次の項で述べられているナブパクリタキセルも期待されるレジメンであり、これらを踏まえてまた新たな展開期に入ったと思われる。

参考文献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al.: Improvements in survival and clinical benefit with Gemcitabine as First-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* **15**: 2403-2413, 1997.
- 2) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al.: Erlotinib Plus Gemcitabine Compared with Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* **25**: 1960-1966, 2007.
- 3) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al.: A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **61**: 615-621, 2008.
- 4) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.: FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* **364**: 1817-1825, 2011.
- 5) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al.: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* **5**: 649-655, 1982.
- 6) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* **85**: 365-376, 1993.
- 7) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al.: Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan: GEST Study. *J Clin Oncol* **31**: 1640-1648, 2013.

* * *

〔特 集〕 通常型膀胱癌の治療戦略

Gemcitabine および S-1 に治療抵抗性となった 進行膀胱がんに対する追加化学療法の有効性

久野 晃聖 藤山 隆 杉本 理恵
奥村 幸彦 古川 正幸*

要 旨 : Gemcitabine (GEM) および S-1 ともに使用され、病変の進行 (PD) 後も、経過を確認できた切除不能膀胱癌症例 107 例について、追加化学療法群 (追加治療群) と BSC のみ (BSC 群) との間で、PD 後の生存期間をレトロスペクティブに比較し、追加化学療法の有効性について検討した。BSC 群の生存期間の中央値が 39 日に対し、追加治療群では 120 日と有意に延長が認められた ($P < 0.0001$)。また両薬剤に対し PD となった時点で、全身状態良好なグループ (ECOG : PS ≤ 2) では、追加治療群の中央値が 143 日に対し、BSC 群の 47.5 日に比較し有意に長く ($P < 0.0001$)、さらに PS 2 以下では、GEM や S-1 の継続グループにおける中央値が 113 日に対し、他の薬剤に変更や 2 薬剤に他の薬剤を併用されたグループでは 225 日と、さらなる有意な延長 ($P < 0.0001$) が認められた。両薬剤に PD となった場合でも、PS が良好であれば、化学療法を継続することで生存期間の延長が期待できること、また、GEM、S-1 以外の薬剤の使用によりさらなる生存期間の延長が期待できることが示唆された。

索引用語 : 切除不能膀胱癌 追加化学療法 Gemcitabine S-1 生存期間

はじめに

膀胱癌は 5 年生存率 4%¹⁾と未だに、極めて予後不良ながんである。切除不能膀胱癌においては Gemcitabine (以後 GEM) や S-1 が、姑息的化学療法剤として用いられ生存期間の延長が認められている²⁾が、これら 2 剤による化学療法に対し、病変が進行 (以後 PD) となった際、特に全身状態 (ECOG : PS, 以後 PS) が良好な場合に、その後の治療の選択に苦慮することが多く、これら 2 剤を継続していく方が良いのか、あるいは Best supportive care (以後 BSC) のみで、対応していけば良いのかについては、報告がみられない。そこで、GEM および S-1 ともに PD となった症例において、BSC のみ施行された群と追加化学療法を加えた群の 2 群間で、さらに追加化学療法として

GEM、S-1 を継続した群と他の薬剤に切り替えた群の 2 群間で、生存期間を比較し、さらなる追加化学療法の有効性について検討した。

対 象

2005 年 1 月から 2011 年 8 月までに組織学的に腺癌と診断が得られた進行膀胱癌 (切除不能、術後再発) 症例で、GEM および S-1 の両薬剤に対し PD となり、その後の経過を確認できた 107 例を対象とした。

方 法

GEM および S-1 の両薬剤に対し PD となった症例のうち何らかの追加化学療法を行った症例を追加治療群、追加化学療法を行わず BSC のみに移行した症例を BSC 群とし、この 2 群間でそれぞれ、性別、年齢、初診時の臨床病期、血液検査所見 (CRP、CEA、CA19-9)、PS、原発巣の占拠部

*国立病院機構九州がんセンター消化器・肝胆膵内科

Table 1 BSC 群と追加治療群における肺癌の臨床的相違点

	BSC 群 (N=61)	追加治療群 (N=46)	P 値
年齢 (中央値)	65 (41 ~ 82)	62 (16 ~ 76)	0.0018
性別 (男/女)	33/28	23/23	0.2417
臨床病期, III 以下/IV	0/61	2/44	0.0641
PS, 0/1/2	14/41/6	11/32/3	0.8257
占拠部位 (頭部/体尾部)	19/42	11/35	0.4072
初診時原発巣最大径	45 (20 ~ 100)	36 (10 ~ 70)	0.0356
初診時 CEA	6.55	5.6	0.2442
初診時 CA19-9	674	498	0.0335
初診時 CRP	0.28	0.195	0.9371
遠隔転移, 有/(%)	41/(67.2)	35/(76.1)	0.3136
外科切除, 有/(%)	2/(3.3)	3/(6.5)	0.4341
放射線治療, 有/(%)	3/(4.9)	3/(6.5)	0.7224

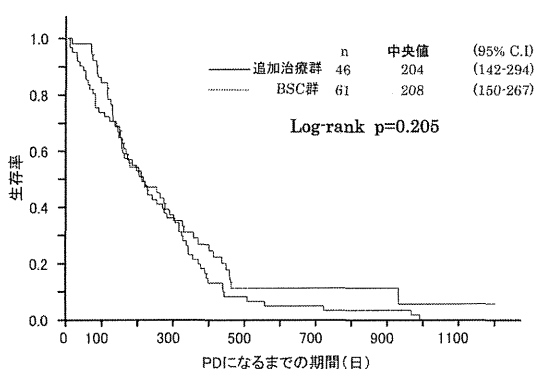


Fig. 1 Gemcitabine, S-1 ともに治療抵抗性になるまでの期間

位, 原発巣の最大径, 遠隔転移の有無, 前治療としての外科的根治切除の有無, 放射線療法の有無, 心血管疾患の有無, 最初の抗がん剤治療から 2 剤に PD となるまでの期間, 2 剤 PD 後の生存期間について比較検討した。また, 追加化学療法として GEM, S-1 継続群と他の薬剤に切り替えた群の 2 群間において生存期間を比較検討した。

各数値の比較検討については, 適宜 Fisher の正確検定, Mann-Whitney-U test を使用し, 累積生存期間は Kaplan-Meier 法で算出, 生存期間の検定には Log-rank test を用いた。統計学的有意差は $P < 0.05$ で判定した。

結果

1. 追加治療群と BSC 群における臨床的背景 (Table 1)

追加治療群は 46 例 (43.0%) で男性 23 例, 女性 23 例, 年齢が 62 歳 (16~76)。BSC 群は 61 例 (57.0%) で男性 33 例, 女性 28 例, 年齢が 65 歳 (41~82) であった。追加治療群は, BSC 群に比較して, 年齢は有意に低かった ($P < 0.05$)。性別, 初診時の臨床病期, PS, 占拠部位, 遠隔転移の有無, 外科的切除の有無, 放射線療法の有無, 心血管疾患の有無, 最初の抗がん剤治療から 2 剤ともに PD となるまでの期間においては, 2 群間に差はなかったが, 初診時の血液検査所見で, 血清 CA19-9 値が治療群で有意に低く, 初診時の原発巣最大径は治療群で有意差をもって小さかった ($P < 0.05$)。

2. GEM および S-1 ともに PD になるまでの期間 (Fig. 1)

GEM および S-1 ともに PD になるまでの期間の中央値は, 治療群 204 日, BSC 群 208 日で両群間に有意差を認めなかった ($P = 0.205$)。

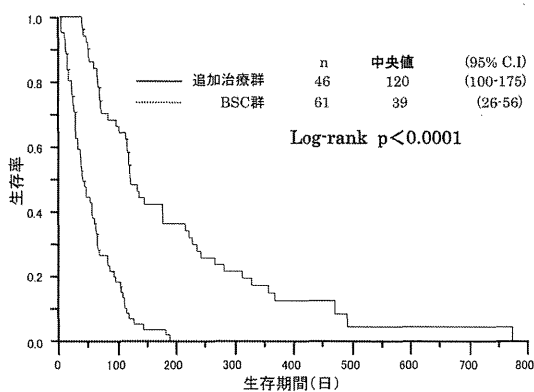
3. GEM および S-1 ともに PD になってからの治療 (Table 2)

GEM, S-1 ともに PD になってからの治療は, 他の薬剤を加えずに, それぞれの単剤ないしは併用されて継続治療された症例 (以後 GEM, S-1 継続群) が 16 例と最も多く, 他は GEM, ないしは S-1 をベースとして, それに他の抗がん剤を追

Table 2 Gemcitabine, S-1 ともに治療抵抗性になってからの治療 (n : 46)

治療内容	(人)
GEM 単剤, あるいは S-1 単剤, あるいは GEM+S-1	16
CPT-11	7
CDDP (腹腔内)	2
S-1+CDDP (腹腔内)	1
GEM+S-1 (継続+重粒子)	1
GEM+erlotinib	1
GEM, S-1+CDDP	5
GEM+S-1+CDDP → CPT-11	3
CPT-11 → S-1+CDDP+TXL	2
S-1+GEM → CPT-11+TS-1 → CPT-11 → S-1+CDDP	1
CPT-11 → S-1+CDDP → GEM+CDDP	1
S-1+CDDP → GEM	1
S-1+CDDP → S-1	1
CPT-11 → GEM+CDDP	1
S-1+CDDP → CPT-11	1
GEM+S-1 → GEM+S-1+CDDP	1
GEM+S-1 → CPT-11	1

CDDP : cisplatin, TXL : paclitaxel, CPT-11 : irinotecan

**Fig. 2** Gemcitabine, S-1 ともに治療抵抗性になってからの生存期間

加したものがほとんどであった。

4. GEM および S-1 ともに PD になってからの生存期間 (Fig. 2)

GEM および S-1 ともに PD になってからの生存期間は, 追加治療群で中央値が 120 日に対し, BSC 群で 39 日と追加治療群で有意に長く ($P < 0.0001$), PD 後の生存中央値は 81 日延長した。

5. GEM および S-1 ともに PD になってからの生存期間の, 全身状態の程度によるサブグループ解析 (Fig. 3)

2 剤ともに PD 後の生存期間を, PD 時点での患者の全身状態が良好なグループ ($PS \leq 2$) と, 全身状態が不良なグループ ($PS \geq 3$) に分けて解析を行った。 $PS \leq 2$ では, 追加治療群の中央値が 143 日で, BSC 群の 47.5 日と比較して有意に長く ($P < 0.0001$), PD 後の生存中央値は 95.5 日延長した。 $PS \geq 3$ では, 治療群と BSC 群では生存期間に有意差を認めなかった ($P = 0.2886$)。

6. GEM および S-1 ともに PD になってからの生存期間の, 後治療の内容によるサブグループ解析 (Fig. 4)

2 剤ともに PD 後の生存期間を, 後治療の内容によりサブグループ解析を行ってみると, GEM および S-1 への PD 症例における追加化学療法は GEM, S-1 継続群の中央値が 95 日で, 切り替え群では 174 日と, BSC 群の 39 日と比較して, 追加治療群は生存期間を有意に ($P < 0.0001$) 延長し, PD 後の生存期間の中央値は GEM, S-1 継続群で 56 日, 切り替え群で 135 日延長した。

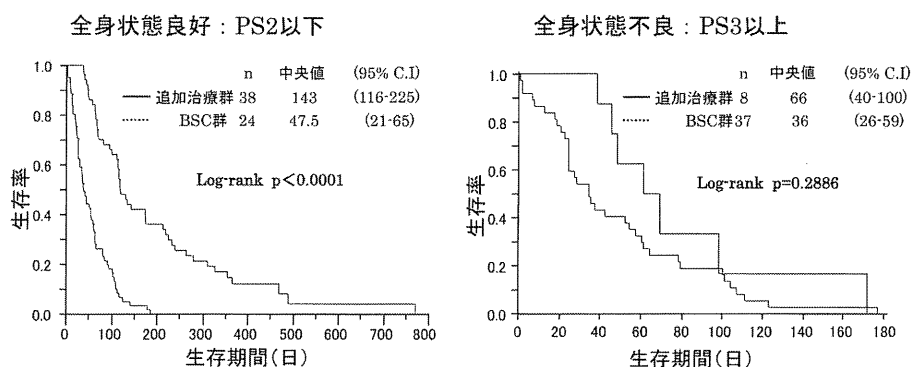


Fig. 3 Gemcitabine, S-1 ともに治療抵抗性になってからの生存期間 (全身状態の程度によるサブグループ解析)

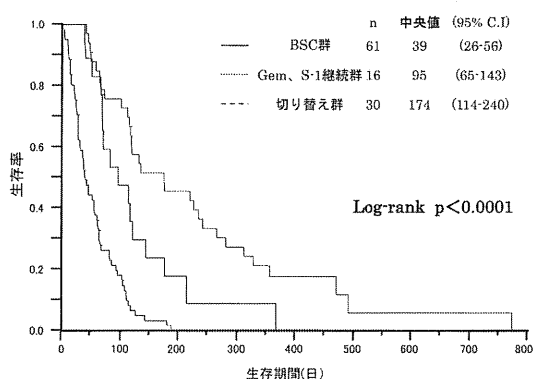


Fig. 4 Gemcitabine, S-1 ともに治療抵抗性になってからの生存期間 (後治療の内容によるサブグループ解析)

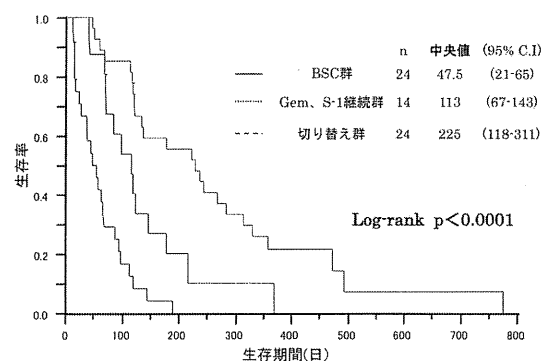


Fig. 5 Gemcitabine, S-1 ともに治療抵抗性になってからの生存期間 (PS 2 以下症例における治療内容によるサブグループ解析)

7. GEM および S-1 ともに PD になってからの生存期間の PS 2 以下での治療内容におけるサブグループ解析 (Fig. 5)

PS 2 以下での治療内容における生存期間のサブグループ解析では GEM および S-1 への PD 症例における追加化学療法は GEM, S-1 継続群で中央値が 113 日に対し, 切り替え群で 225 日, BSC 群で 47.5 日とさらに生存期間を有意に ($P < 0.0001$) 延長し, PD 後の生存中央値は GEM, S-1 継続群で 65.5 日, 他の薬剤に切り替え群で 177.5 日延長した.

考 察

本邦では, GEM および S-1, それぞれの単剤ないしは両薬剤併用療法が, 切除不能進行肺癌に対

する first-line, second-line therapy として用いられている. しかし, その後に推奨される化学療法がなく, PS が良好で両剤に PD となった場合は, 化学療法を継続すべきか, BSC のみで対応すべきかについては, 未だ検討されておらず, 臨床上どうすべきか苦慮することも少なくない. 今回我々は両薬剤に PD となった場合の治療として, BSC のみで対応した群と何らかの化学療法を行った群との間で, PD 後の生存期間を比較検討した. 患者背景では追加治療群では BSC 群と比較して年齢が若く, 初診時 CA19-9 が低値であり, 腫瘍径が小さかったが, 初診時臨床病期や両群で両剤に対して PD となるまでの期間には差がなく, PD となった時の PS にも差がなかった. この原因として考えられるのは, 患者側の要因として年齢が若

い人ほど積極的な治療を望み、医療者側の要因として初診時の病巣が小さい症例ほど、PD となっても積極的な治療を勧める傾向があるのかもしれない。PD になってからの生存期間は $PS \geq 3$ においては、差を認めなかったが、 $PS \leq 2$ と良好な場合は、何らかの追加化学療法を行った場合に長く、GEM, S-1 の継続でさえ PD になってからの平均生存期間中央値は 113 日 (3.7 か月) と BSC 群の 47.5 日 (1.6 か月) よりも 2 倍以上の生存期間の延長を認めた。このことは PS が良好であれば、GEM, S-1 に PD となっても継続により腫瘍の増殖を抑えている可能性が考えられた。また GEM, S-1 以外の抗がん剤の選択による他の薬剤に切り替え群にて 225 日 (約 7.4 か月) と顕著な生存期間の延長を認めた。これは、GEST 試験の GEM 群全生存期間 (以後 OS) 8.8 か月、GEM, S-1 併用群の OS 10.1 か月と比較しても驚くべき結果であった²⁾。

このような良好な治療成績が得られた理由として、集学的治療、緩和ケアチームによる他職種との関与、副作用の少ない様々なオピオイドの開発、さらには胆道ドレナージや十二指腸ステントなどの緩和内視鏡の進歩など、患者の QOL を維持できる多くの要因の関与が考えられる。しかし今回の研究には限界も存在する。患者の PS の判定にあたっては、カルテの記載に従って分類したが、実臨床では、わずかに PS が良好だったために抗がん剤治療が継続でき、PS がやや不良であったために BSC のみに移行せざるを得なかったかもしれないといった主治医のバイアスが加わった可能性もある。また、 $PS \geq 3$ の症例数が小規模であり、あくまでもレトロスペクティブな観察研究にすぎない。

GEMSAP 試験では GEM 群 OS 8.8 か月と GEST 試験と差はないのに対し GEM, S-1 併用群で OS 13.5 か月と良好であるが GEM 群では二次治療として S-1 が使用されたのに対し二次治療としてイリノテカンやオキサリプラチンが使用されていた³⁾。また Altwegg ら⁴⁾や Kim ら⁵⁾は GEM に対し PD 症例の場合の GEM 以外を用いた second-line therapy において PS が 1 以下の良好な群で無増悪進行生存期間、全生存期間 (以後 OS)

ともに良好であったと報告している。今回の解析およびこれらの報告より GEM, S-1 に PD となった際に耐性のない抗がん剤の選択により GEM, S-1 と比較しさらなる予後の改善が期待できると考えられた。本邦では現在のところ、GEM および S-1 に PD になった時点での他の薬剤の保険適応はないがイリノテカンやオキサリプラチンの併用療法である FOLFIRINOX⁶⁾および、パクリタキセルと GEM を併用することによりパクリタキセルが癌組織中で GEM の代謝酵素であるシチジンデアミナーゼを分解することにより GEM の腫瘍内濃度を高めて効果を増強すること⁷⁾や癌性腹膜炎合併症例では腹水移行のよいパクリタキセルとシスプラチンと S-1 の併用療法等の有効性が報告されており⁸⁾、新規薬剤の適応が望まれる。また GEM, S-1 継続群でも予後の延長が認められており、患者の PS が良好にて同意が得られれば積極的な臨床試験の参加や GEM, S-1 継続も検討の価値ありと考えられた。また良好な PS の維持が予後の改善に必要であり超音波内視鏡ガイド下腹腔神経叢ブロックや超音波内視鏡下胆道ドレナージ等、患者の QOL を維持するためのあらゆる緩和処置⁹⁾も積極的に検討すべきと考えられた。

最後に、進行癌がん患者に対する third-line、あるいは fourth-line の多施設共同大規模臨床試験が、推進されていくことを期待したい。

文 献

- 1) 膵癌登録報告 2007. 膵臓 2007; 22: e1-104.
- 2) Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): (abstr 4007).
- 3) Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, et al. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study. *Br J Cancer* 2012; 106: 1934-9.
- 4) Altwegg R, Ychou M, Guillaumon V, et al. Second-line therapy for gemcitabine-pretreated advanced or metastatic pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1357-64.
- 5) Kim ST, Choi YJ, Park KH, et al. A prognostic model to identify patients with advanced pancreas adenocarcinoma who could benefit from second-line chemo-

- therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24: 105-11.
- 6) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
 - 7) Frese KK, Neesse A, Cook N, et al. nab-Paclitaxel potentiates gemcitabine activity by reducing cytidine deaminase levels in a mouse model of pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2012; 2: 260-9.
 - 8) Igarashi H, Ito T, Hisano T, et al. Paclitaxel-based chemotherapy for advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based therapy failure: a case series of 5 patients. *Case Rep Oncol* 2011; 4: 534-41.
 - 9) Sakamoto H, Kitano M, Komaki T, et al. Endoscopic ultrasound-guided neurolysis in pancreatic cancer. *Pancreatol* 2011; 11 (Suppl 2): 52-8.

A study on the effectiveness of additional chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer that have become resistant to the treatment of both S-1 and gemcitabine

Terumasa HISANO, Takashi FUJIYAMA, Rie SUGIMOTO,
Yukihiko OKUMURA, and Masayuki FURUKAWA*

Key words: Unresectable pancreatic cancer, Additional chemotherapy, Gemcitabine, S-1, Overall survival

To investigate whether additional chemotherapy for patients with unresectable pancreatic cancer who acquired resistance against both gemcitabine (GEM) and S-1 would be effective or not, we retrospectively compared the median survival from the date of progression for both treatments (PD) between two cohorts. One group is the additional chemotherapy group which consists of cases with best supportive care (BSC) plus any additional chemotherapy after PD and the other group is BSC group which consists of cases without any chemotherapy. The median survival of the former group was significantly longer than that of the latter group (120 vs. 39 days; $p < 0.0001$, respectively). Similarly, in patients with good general condition (ECOG: PS ≤ 2), the median survival of the additional chemotherapy group was significantly longer than that of the BSC group (143 vs. 47.5 days; $p < 0.0001$, respectively). Interestingly, dividing patients with PS ≤ 2 into three groups: the group with the different regimen from GEM or/and S-1; the group with GEM or/and S-1; and the BSC group, the median survival of the first group was the longest (225 vs. 113 vs. 47.5 days; $p < 0.0001$, respectively). Even after PD for both gemcitabine and S-1 treatment, if the general condition of the patients is relatively good, the continuation of chemotherapy could prolong overall survival. Therefore, we expect that the use of additional therapeutic regimens would improve overall survival for patients with unresectable pancreatic cancer who acquired resistance against both gemcitabine (GEM) and S-1.

* Department of Hepato-biliary-pancreatology, National Kyushu Cancer Center (Fukuoka)

