

Fig. 2 局所進行胃癌に対する化学放射線療法の生存曲線

いた化学放射線療法が中心的な役割を果たしてきた。しかし、これはあくまでも 5-FU を放射線増感剤とした局所治療であり、高率に遠隔転移再発をきたす。実際、生存期間中央値も約 6~10 ヶ月と予後不良である¹⁴⁾。

局所進行胃癌のような高度進行癌は画像的に明らかな所見がなくても、潜在性の腹膜播種や遠隔転移を伴っている可能性があり、予後向上のためには局所療法に加え、全身的治療をいかに組み合わせていくかがポイントとなる。

前述のように、われわれは S-1 を放射線治療と併用することで局所および全身的な腫瘍制御を図っている。これまで S-1 併用放射線療法について複数の第 II 相試験が報告されるが、奏効率 24~41%、生存期間中央値 12.9~16.8 ヶ月と良好な成績である^{12,15,16)}。

一方、GEM を使用した化学放射線療法も多数報告される。しかし、GEM と放射線を併用する場合には GEM の減量が必要であり（週 1 回投与で 250~600mg/m²、週 2 回投与で 50mg/m²~60mg/m²）、この投与量では GEM の全身的な抗腫瘍効果は期待できない^{3,17~19)}。第 II 相試験による生存期間中央値は 9.5~16.6 ヶ月とされるが、消化管毒性など合併症のリスクが高いとする報告もあり、注意を要する。なお放射線照射体積を縮小し、常用量の GEM を投与する試みも行われ、第 I 相試験において放射線の推奨線量は 1 回 2.4Gy、総線量 36 Gy と報告されている²⁰⁾。

また近年、局所治療である化学放射線療法前に導入化学療法を行い、潜在的な遠隔転移の制御と遠隔転移例を選別するという治療戦略が検討されており、生存期間中央値 12.2~19.2 ヶ月と報告される^{4,21,22)}。

局所進行胃癌に対する全身化学療法

GEM の登場以後、放射線治療の意義については否定的な見解もある。

Ishii らは局所進行胃癌に対する GEM 単独療法の第 II 相試験 (JCOG0506) を行い、生存期間中央値 15 ヶ月と報告している⁹⁾。最近報告された GEST 試験におけるサブグループ解析においても局所進行胃癌に対する GEM 単独群の生存期間中央値 12.7 ヶ月、GEM+S-1 療法群 15.9 ヶ月と化学放射線療法の治療成績と遜色ない結果となっている²³⁾。GEM の登場以後、局所進行胃癌に対する放射線治療の位置付けは controversial であり、本邦の胃癌診療ガイドライン 2009 年版にも全身化学療法と化学放射線療法の 2 つが提唱されている。

近年、局所進行胃癌に対する化学療法 vs 化学放射線療法に関し 2 つの無作為化比較試験が報告されている。一つはフランスからの報告であり、5-FU+CDDP 併用放射線療法と GEM 単独を比較した試験で、生存期間中央値 8.6 ヶ月 vs 13 ヶ月 (p=0.03) と GEM 単独群が有意に良好としている²⁴⁾。もう一方は米国の ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の行った試験であり、GEM

Table 2 外科切除症例 (千葉県がんセンター)

症例数	9例
BR/UR	5例/4例
術前治療	
S-1併用放射線療法	2例
GEM+S-1	6例
S-1	1例
初回治療日からの手術までの期間	450日 (95～702)
根治度	
R0	6例 (BR4, UR2)
R1	2例
試験開腹	1例

BR: borderline resectable, UR: unresectable

併用放射線療法とGEM単独療法を比較し、生存期間中央値11.1ヶ月 vs 9.2ヶ月 ($p=0.017$)と、前者の報告とは逆に有意にGEM併用放射線療法群が良好であった¹⁸⁾。このように両試験の結果は相反しているが、両試験とも試験途中で終了となっており、試験そのものの質に疑問が持たれる。

化学放射線療法の意義は？

化学放射線療法を支持する根拠としては治療後の長期生存例の存在が挙げられる。前述の通り、われわれはこれまで82例に化学放射線療法を行ってきたが、3年生存率17.5%、4年生存率8.9%、5年生存率6.7%と非切除治療のみで4年を超える長期生存例もみられる。また、10年の無増悪生存例も経験している。

このほか、Craneらは導入化学療法後にカペシタビン、セツキシマブを用いた化学放射線療法を行い、生存期間中央値19.2ヶ月、4年生存率11.3%と報告している⁴⁾。また、HuangらはGEM併用放射線療法の長期成績の検討において生存期間中央値12.5ヶ月、5年生存率7% (うち1例は96ヶ月の無増悪生存)と報告している²⁵⁾。化学放射線療法と化学療法との最終的な優劣は無作為化比較試験に委ねられるが、このような長期生存という視点からの比較も重要と考えられる。

また、局所進行膵癌は多様な症例の集団であり、腫瘍径、消化管浸潤、潜在性腹膜播種、リンパ節転移の有無などにより放射線治療の効果・副作用が異なる可能性も少なくない。化学放射線療法により恩恵を受ける可能性の高い集団を絞り込んで

いく努力も同時に進めていく必要がある。

奏効例に対する外科切除の治療成績

近年、化学療法や化学放射線療法が奏効し、根治切除可能となった局所進行例が報告され、conversion therapyとしての役割も注目されている¹⁰⁻¹²⁾。

千葉県がんセンター消化器内科では、外科と連携のもと、これまで9例の局所進行膵癌症例に対し外科切除を行っている。Table 2に症例の詳細を示すが、明らかな切除不能症例で、当初外科切除を考慮していなかった症例と、いわゆるborderline resectable (BR)膵癌で術前治療に近い位置付けで行った症例が混在する。

BR膵癌とは切除不能 (unresectable: UR)局所進行膵癌と切除可能膵癌 (potentially resectable: PR)の中間に位置付けられ、定義に一定のコンセンサスはないが、通常NCCNのものが使用される。BR膵癌では腫瘍が大血管に接触・浸潤しており、切除を試みても高率に癌が遺残し、外科切除を先行した場合の生存期間中央値は15～16ヶ月と決して十分なものではない^{8,9)}。これまでは各施設の判断により外科切除または化学放射線療法・化学療法が行われてきたが、近年積極的に術前治療を用いた集学的治療の有用性が検討されている。

当院において、化学放射線療法および化学療法後に外科切除を試みた局所進行膵癌9例のうち、4例がUR症例、5例がBR症例であった。全9例中、1例は試験開腹に終わったが、6例にR0

切除が可能であった。なお、BR 症例では 5 例中 4 例で R0 切除が可能であったのに対し、UR 症例では 4 例中 2 例という結果であった。膵切除を行った 8 症例の生存期間中央値は 33.9 ヶ月と良好であったが、選別された症例の成績であり、このような集学的アプローチが長期予後に寄与するかについては今後の課題である。

Conversion therapy としての非切除治療

局所進行膵癌における根治例を増やし、長期成績を向上させるため、非切除治療の有効例に対する外科切除の役割には大いに期待される。しかし、遠隔転移再発の多い進行膵癌において、外科的介入を支持する十分なエビデンスはなく、今後前向き試験による検討が必要である。われわれの少数例の経験でも、UR 症例と比較し BR 症例において根治切除率が高く、まずは BR 膵癌における症例の集積が必要と考えられる。

Katz らは化学放射線療法を中心とした術前治療を施行した BR 膵癌 129 例を retrospective に検討し、85 例(66%)に膵切除を行い、81 例(95%)に根治切除可能であったと報告している¹¹⁾。非切除例を含む全 129 例の生存期間中央値は 22 ヶ月と一般的な切除可能膵癌に対する切除成績と同等であり、このような集学的アプローチの有用性が示唆される。

なお、切除適応やタイミングについて、一定のコンセンサスはない。UR のみならず BR 膵癌を含め、腹腔動脈や上腸間膜動脈などへの進展を伴う症例では、腫瘍縮小後も周囲の低吸収域が残存している場合が多く、CT 上の判定には限界がある。前述の Katz らは BR 膵癌の術前治療において画像上の判定は有効でないとして、一定期間の治療後に増悪のない症例に対する積極的な切除を勧めている¹¹⁾。一方、Kato らは長期間(中央値:12 ヶ月、範囲:5~44 ヶ月)、持続的な奏効を示した UR 症例における良好な切除成績を報告しており¹⁰⁾、中長期的な非切除治療による症例選別が有効な可能性もある。

最 後 に

近年、局所進行膵癌に対する非切除治療の進歩

は目覚ましく、生存期間中央値 15 ヶ月を超える試験も報告され、4 年、5 年の長期生存例も経験される。

一方で、多くの症例において局所再発または遠隔転移再発をきたすことも事実であり、治療成績向上のためには外科切除との連携やさらなる有効な薬剤の開発に期待される。

既述の通り、局所進行膵癌の治療についてはあらゆる点でエビデンスが乏しく、今後のさらなる検討が必要である。

文 献

- 1) Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Phase II study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 119-25.
- 2) Ikeda M, Ioka T, Ito Y, et al. A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jun 5 [Epub ahead of print].
- 3) Shibuya K, Oya N, Fujii T, et al. Phase II study of radiation therapy combined with weekly low-dose gemcitabine for locally advanced, unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 115-9.
- 4) Crane CH, Varadhachary GR, Yordy JS, et al. Phase II trial of cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin followed by chemoradiation with cetuximab for locally advanced (T4) pancreatic adenocarcinoma: correlation of Smad4 (Dpc4) immunostaining with pattern of disease progression. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3037-43.
- 5) Ishii H, Furuse J, Boku N, et al. Phase II study of gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma: JCOG0506. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 573-9.
- 6) Chua TC, Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1442-52.
- 7) Nakao A, Kanzaki A, Fujii T, et al. Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer. *Ann Surg* 2012; 255: 103-8.
- 8) Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. *Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 567-74.
- 9) Chun YS, Milestone BN, Watson JC, et al. Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2832-8.
- 10) Kato K, Kondo S, Hirano S, et al. Adjuvant surgical therapy for patients with initially-unresectable pancreatic cancer with long-term favorable responses to

- chemotherapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 712-6.
- 11) Katz MH, Fleming JB, Bhosale P, et al: Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer* 2012 May 17 [Epub ahead of print].
 - 12) Lee JL, Kim SC, Kim JH, et al: Prospective efficacy and safety study of neoadjuvant gemcitabine with capecitabine combination chemotherapy for borderline-resectable or unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2012 Jun 6 [Epub ahead of print].
 - 13) 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.
 - 14) Ishii H, Okada S, Tokuyue K, et al. Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1516-20.
 - 15) Shinchi H, Maemura K, Mataka Y, et al. A phase II study of oral S-1 with concurrent radiotherapy followed by chemotherapy with S-1 alone for locally advanced pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 152-8.
 - 16) Kim HM, Bang S, Park JY, et al. Phase II trial of S-1 and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 535-41.
 - 17) Okusaka T, Ito Y, Ueno H, et al. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 673-7.
 - 18) Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4105-12.
 - 19) Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, et al. Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2208-12.
 - 20) McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, et al. Phase I trial radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4202-8.
 - 21) Moureau-Zabotto L, Phélip JM, Afchain P, et al. Concomitant administration of weekly oxaliplatin, fluorouracil continuous infusion, and radiotherapy after 2 months of gemcitabine and oxaliplatin induction in patients with locally advanced pancreatic cancer: a Groupe Coordinateur Multidisciplinaire en Oncologie phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1080-5.
 - 22) Huguet F, André T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007; 25: 326-31.
 - 23) Fukutomi A, Okusaka T, Sugimori K, et al. Updated results of the GEST study: Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer in Japan and Taiwan. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl): abstr 4035.
 - 24) 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* 2008; 19: 1592-9.
 - 25) Huang J, Robertson JM, Margolis J, et al. Long-term results of full-dose gemcitabine with radiation therapy compared to 5-fluorouracil with radiation therapy for locally advanced pancreas cancer. *Radiother Oncol* 2011; 99: 114-9.

Significance of non-surgical treatment in the management of locally advanced pancreatic cancer

Kentaro SUDO, Taketo YAMAGUCHI, Kazuyoshi NAKAMURA, Taro HARA, Katsushi SEZA, Shuichi HIRONAKA, Tadamichi DENDA, Keiko MINASHI, Takuto SUZUKI, Nei SOMA, Nami NAKAMURA, Yoshiyasu KITAGAWA, Emiri KITA, Chiaki INAGAKI¹⁾, Osamu KAINUMA, Akihiro CHO, Hiroshi YAMAMOTO²⁾, Kazuo HATANO³⁾, Takashi UNO⁴⁾, Motohisa TADA, Rintaro MIKATA, Takeshi ISHIHARA, and Osamu YOKOSUKA⁵⁾

Key words: Locally advanced pancreatic cancer, Gemcitabine, S-1, Chemoradiotherapy, Long-term survivor

In recent years, prognosis of patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer (LAPC) has improved because of improvements in chemoradiotherapy (CRT) or chemotherapy. Several clinical studies on CRT or chemotherapy have shown favorable efficacy with median survival more than 15 months. In addition, some studies have reported the use of CRT or chemotherapy to convert unresectable disease to resectable status in patients with LAPC. However, there is still limited evidence for the treatment of LAPC, and the role of CRT remains controversial. In this report, we reviewed the outcome of CRT in our facilities, and considered the significance of non-surgical treatment for LAPC. The median survival time was 15.4 months, and 3-year and 5-year survival rate were 17.5% and 6.7%, respectively. There were some long-term survivors after CRT in our cohort of patients. In this report, we also reviewed the outcome of surgery after CRT or chemotherapy in patients with LAPC, and considered the significance of such multidisciplinary approach to improve patient outcome.

¹⁾ Department of Gastroenterology, Chiba Cancer Center (Chiba)

²⁾ Department of Gastroenterological Surgery, Chiba Cancer Center (Chiba)

³⁾ Department of Radiation Oncology, Chiba Cancer Center (Chiba)

⁴⁾ Department of Radiation Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University (Chiba)

⁵⁾ Department of Medicine and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University (Chiba)

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。

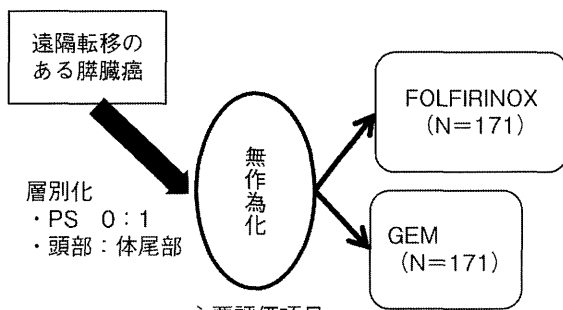
2011年にフランスのConroyら⁴⁾が報告した遠隔転移を有する膵癌に対するFOLFIRINOX療法はGEMとの比較試験として明らかな優越性を示した。この試験はGEM freeのレジメンであったこと、GEMに対する成績の差が顕著であったこと、局所進行膵癌を除いた進行膵癌を対象とした試験であったことなどから大きなインパクトを与えた。以下FOLFIRINOX療法について述べる。

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)



主要評価項目
Ⅱ相試験：抗腫瘍効果
Ⅲ相試験：全生存率

図1 試験デザイン

骨髓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、膵癌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 膵尾部）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 (L-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

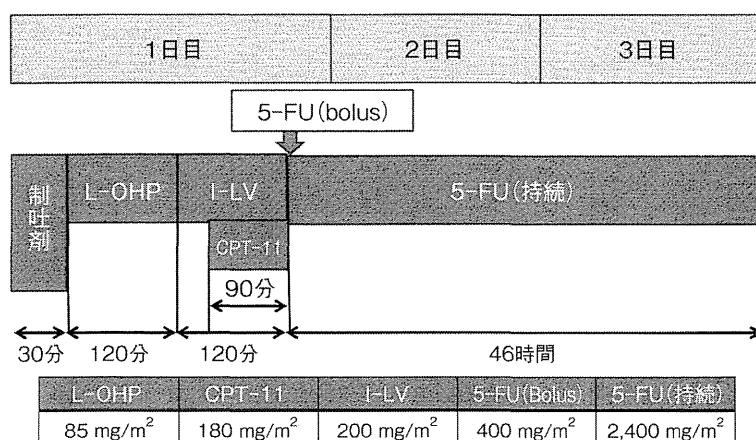
2005年の12月から2009年の10月までフランス国内の48施設から登録された症例が FOLFIRINOX 群、GEM 群に割り付けられた。Intention-to Treat 解析対象として各群171例ずつであり、安全性の解析対象は FOLFIRINOX 群169例、GEM 群167例であった。両群の背景には測定可能な肺転移が FOLFIRINOX 群でやや少ない以外は、他の多くの項目で有意な違いは認められなかった（表1）。治療期間としてサイクル数の中央値は FOLFIRINOX 群で10サイクルに対して GEM 群は6サイクルであった。

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
腫瘍部位		
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

前述したように膵癌の化学療法は、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、間もなく膵癌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⁾ が膵癌に対する日本で初めての第 III 相試験として行われ、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、膵癌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はすでに日本でも試験が行われ、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%程度の対象に

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.

* * *

切除不能進行・再発膵癌における UFT 先行投与 Gemcitabine 併用化学療法が多施設共同第Ⅱ相臨床試験

大阪大学大学院消化器外科, 臨床外科共同研究会, 膵癌治療研究会

中森 正二^{*1} 遠藤和喜雄^{*2} 大里 浩樹^{*3} 柴田 高^{*4} 武田 裕^{*5}
東野 健^{*6} 蓮池 康德^{*7} 榎谷 誠三^{*3} 森本 卓^{*8} 土岐祐一郎^{*9}
森 正樹^{*9} 門田 守人^{*9}

[*Jpn J Cancer Chemother* 38(5):789-792, May, 2011]

Multicenter Phase II Study of Pre-Administered Uracil/Tegafur (UFT) Plus Gemcitabine for Unresectable/Recurrent Pancreatic Cancer: Shoji Nakamori^{*1}, Wakio Endo^{*2}, Hiroki Ozato^{*3}, Takashi Shibata^{*4}, Yutaka Takeda^{*5}, Ken Tohno^{*6}, Yasunori Hasuike^{*7}, Seizo Masutani^{*3}, Takashi Morimoto^{*8}, Yuichirou Doki^{*9}, Masaki Mori^{*9} and Morito Monden^{*9} (*Pancreatic Cancer Study Group, Dept. of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, ^{*1}Dept. of Surgery, Osaka National Hospital, ^{*2}Dept. of Surgery, Saiseikai Senri Hospital, ^{*3}Dept. of Surgery, Sakai Municipal Hospital, ^{*4}Dept. of Surgery, Toyonaka Municipal Hospital, ^{*5}Dept. of Surgery, Kansai Rosai Hospital, ^{*6}Dept. of Surgery, NTT Hospital West, ^{*7}Dept. of Surgery, Nishinomiya Municipal Hospital, ^{*8}Dept. of Surgery, Yao Municipal Hospital, ^{*9}Dept. of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University*)

Summary

Our objective was to evaluate the efficacy and toxicity of the pre-administration of UFT (uracil/tegafur: prodrug of 5-FU) and GEM combination therapy for unresectable/recurrent pancreatic cancer in the outpatient setting. UFT (250 mg/m²/day) was orally administered from day 1 through day 6 and from day 8 through 13, and GEM (800 mg/m², div/30 min) was administered on day 7 and 14, with a one-week rest every 3 weeks based on results of the previous phase I study. Thirty-six pts (24 male, 12 female) were enrolled (median age, 63.8 yrs). There were 8 partial responses (25%). Eighteen pts (56%) had stable disease, and 6 pts (19%) had a progression. The median survival time was 7.0 months (range 1.5-66). Grade 3 toxicities were leucopenia (17%), thrombocytopenia (3%), nausea (3%), and liver dysfunctions (3%). There were no Grade 4 toxicities. Pre-administered UFT plus GM is a promising treatment for unresectable/recurrent pancreatic cancer in the outpatient setting. **Key words:** Pancreatic cancer, UFT, Gemcitabine, Combination therapy, Phase II study (Received Aug. 10, 2010/Accepted Sep. 29, 2010)

要旨 切除不能および再発膵癌に対する UFT 先行投与 gemcitabine (GEM) 併用化学療法の安全性および有効性を検討するため多施設共同第Ⅱ相臨床試験を行った。第Ⅰ相試験にて推奨用量とされた UFT 250 mg/m² (day 1~6, 8~13), GEM 800 mg/m² (day 7, 14), 1 週休薬の 3 週を 1 コースとする投与スケジュールにて施行した。36 例が登録され, grade 4 の有害事象は認めず, 血液毒性として, grade 3 の白血球減少 17% (6/36), 血小板減少 3% (1/36), 非血液毒性として, grade 3 の嘔気・嘔吐 3% (1/36), 肝機能異常 3% (1/36) を認めた。奏効率は 25%, 50% 生存期間は 7.0 か月であった。切除不能進行・再発膵癌に対し, 外来治療としての UFT 先行投与 GEM 併用化学療法の安全性, 有効性が確認された。

*1 国立病院機構大阪医療センター・外科
*2 済生会千里病院・外科
*3 市立堺病院・外科
*4 市立豊中病院・外科
*5 関西労災病院・外科

*6 NTT 西日本病院・外科
*7 県立西宮病院・外科
*8 八尾市立病院・外科
*9 大阪大学大学院・消化器外科

連絡先: 〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14 国立病院機構大阪医療センター・外科
中森 正二

はじめに

膀胱はわが国でも増加傾向にあるが、早期発見の困難さから診断時、切除不能の進行癌であることが多い。さらに、切除可能であった場合でも切除後の再発率は高く、切除不能膀胱癌、再発癌に対する全身的治療としての化学療法の確立が望まれる。

一方、切除不能進行膀胱癌に対する化学療法として、現在 gemcitabine (GEM) が第一選択薬として位置付けられている^{1,2)}。しかし、単独投与での平均生存期間はわずか半年あまりであり³⁾、GEMを上回る新規化学療法の確立が望まれる。現在までにGEMを中心とした多剤併用比較試験が実施され、GEMと分子標的薬である erlotinib との併用が唯一統計学的差をもって有意と報告されている⁴⁾。しかし、その差はわずか2週間足らずであり、いまだGEM単独治療を明らかに上回る治療は認められていない。

一方、UFTは5-FUのプロドラッグである tegafur に5-FUの分解系代謝酵素の阻害剤である uracil を配合した経口抗癌剤であり、膀胱癌に対する臨床第II相試験において20%を超える奏効率が報告されている薬剤である⁵⁾。GEMとUFTの抗腫瘍効果発現機序はそれぞれ異なるが、相互作用も検討され、UFT先行投与によるGEM治療効果増強が動物実験において報告されている⁶⁾。また、これら薬剤単剤による副作用は軽微であり、外来通院での治療で広く用いられている。

QOLを重視した治療の重要性が高い進行再発膀胱癌において、外来診療で可能な有効な治療方法の確立は重要であり、われわれはUFT先行投与によるGEMとの併用による第I相臨床試験を行い併用療法の至適用量を決定し⁷⁾、今回その安全性と有用性を評価するため、多施設共同第II相臨床試験を行った。

I. 対象および方法

1. 対象

本試験は多施設共同研究として2003年6月～2004年5月の間に実施された。対象は、①原発巣が組織診または細胞診で膀胱癌と診断された切除不能・再発膀胱癌症例、②測定可能病変あるいは評価可能病変を有する症例、③前治療の有無は問わないが、原則として前治療より4週間以上経過している症例、④主要臓器の機能に高度な障害がない症例(白血球:4,000～12,000/mm³、好中球数:2,000/mm³以上、血小板数:100,000/mm³以上、ヘモグロビン:9.5g/dL以上、AST、ALT:施設内基準上限の2倍以下、血清クレアチニン:1.5mg/dL以下、BUN:25mg/dL以下)、⑤3か月以上の生存が期待される症例、

⑥PS (Karnofsky) が50以上の症例、⑦20歳以上80歳未満の症例、⑧本治療について同意の得られた症例、⑨経口摂取が可能な症例とした。

なお、除外基準として、①明らかな肺線維症、間質性肺炎を有する症例、②重傷感染症を合併する症例、③コントロール困難な心不全、狭心症、不整脈および発症後6か月以内の心筋梗塞を有する症例、④コントロール困難な糖尿病を有する症例、⑤活動性の重複癌を有する症例、⑥妊婦、授乳中および妊娠の可能性または意思のある症例、⑦重篤な薬物アレルギーを有する症例、⑧消化管潰瘍または出血を有する症例、⑨重篤な合併症を有する症例、⑩その他、主治医が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した症例とした。

症例数の設定は、本併用療法の期待奏効率を20%とし、閾値奏効率5%、 α エラー=0.05、 β エラー=0.2とした場合、必要症例数は33例と設定した。また、除外・脱落を考慮し、目標症例数を35例とした。また、安全性については「NCI-Common Toxicity Criteria Version 2.0, April 30, 1999 日本語訳 JCOG 版-第2版⁸⁾」に従い評価し、抗腫瘍効果の判定は固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン)⁹⁾に従い評価した。

2. 投与方法

第I相試験⁵⁾において決定されたUFT 250 mg/m²、GEM 800 mg/m²の投与量に基づき、UFTは第1～6日、8～13日に経口投与し、GEMはバイアルを生理食塩水に溶解し、30分かけて第7、14日に点滴静注した。3週目はGEM、UFTとも休業し、これを1コース(3週間)とし (Fig. 1)、可能な限り継続投与を行った。

II. 結果

1. 対象の背景

本試験には2003年6月～2004年5月までに36例が登録され、全例適格であった。男性24例、女性12例で、年齢の中央値は64歳であった。24例は切除不能例であり、12例は切除後再発例であった。手術以外の前治療がなかった症例は31例、前治療があった症例は5例あり、その内訳は切除不能例24例中4例に放射線化学療法が

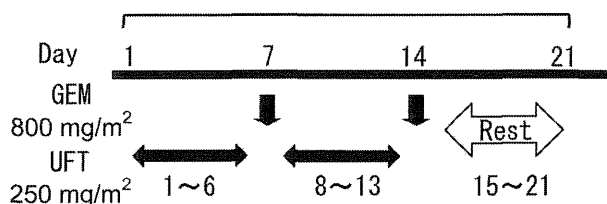


Fig. 1 Schedule of pre-administrated UFT plus gemcitabine

Table 1 Base line characteristics of the patients

Number of patients (%)	36 (100%)
Sex	
Male	24 (67%)
Female	12 (33%)
Age (years)	
Average (range)	64 (53~76)
Performance status	
100, 90	20 (56%)
80, 70	15 (41%)
60, 50	1 (3%)
Previous surgery	
No	24 (67%)
Yes	12 (33%)
Previous Therapy	
None	31 (86%)
CRT	4 (11%)
GEM alone	1 (3%)

Table 2 Adverse events (n=36)

grade	3	4
Hematological toxicity		
Leucopenia	6 (19%)	0 (0%)
Thrombocytopenia	1* (3%)	0 (0%)
Non-hematological toxicity		
Nausea/vomiting	1 (3%)	0 (0%)
Liver dysfunction	1 (3%)	0 (0%)

*: same patients expressed thrombocytopenia

行われ、1例にGEM単独療法が行われていた。切除後再発症例は手術以外の前治療は行われていなかった (Table 1)。全例について安全性の評価が可能であった。

2. 投与状況

施行コースの中央値は5.5コース (範囲:1~24コース)であった。本治療開始時に入院治療として実施された症例が11例あったが、全例経過中に外来治療へ移行された。

3. 有害事象

Table 2に示すように grade 3以上の血液学的毒性は、grade 3の白血球減少6例 (19%)、血小板減少1例 (3%)であった。grade 3以上の非血液学的毒性は、grade 3の嘔吐・嘔吐1例 (3%)、肝機能異常1例 (3%)を認め、血液学的毒性および非血液学的毒性とも grade 4の毒性は認められなかった。また、有害事象により試験中止となった症例は認められなかった。

4. 抗腫瘍効果

病状の急激な進行や治療拒否によって2コース以上の治療が行われなかった4例を除き、施行前に定めた規定の治療が実施されたと判断される2コース以上継続可能であった32症例を抗腫瘍効果評価可能症例とした。CR 0例、PR 8例 (25%)、SD 18例 (56%)、PD 6例 (19%)で、奏効率は25%、病勢コントロール率は81%であった。なお、全36例における50%無増悪生存期間は95日 (3.2か月:14~480日)で、50%生存期間 (MST)は214日 (7.0か月:44~2,071日)であった (Fig. 2)。最長生存例は、肝転移再発に対して本併用療法を6コース施行後、肝転移切除を行い、その2年半後に肝再々発を認めS-1を併用した化学療法を施行した症例であった。死亡症例がMST周辺に集中しているため、この最長生存例の1例

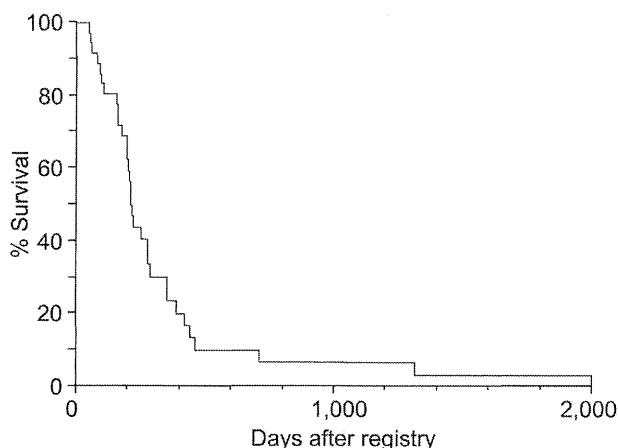


Fig. 2 Overall survival (n=36)

を省いてもMSTに違いは認められなかった。

III. 考察

膵癌に対する第一選択薬としてGEMが広く使用されているが、単剤での治療効果は、それまで広く使用されてきた5-FUに比べ高いとの報告³⁾はあるものの、いまだ満足するものではない。したがって、切除不能進行膵癌に対する治療効果向上の目的で、GEMをkey drugとして、5-FU¹⁰⁾やプラチナ系抗腫瘍薬^{11,12)}、分子標的薬^{13,14)}などとの併用療法が試みられてきた。しかしながら、これまでのところ、併用療法でGEM単剤による治療効果を大きく凌駕するものはなく、第Ⅲ相試験で唯一GEM単剤に対して統計的に有意な有効性が認められた分子標的薬タルセバとの併用療法のGEM単剤に対する平均生存期間の延長はわずか0.3か月⁴⁾であり、膵癌治療ガイドライン¹⁾においても米国のNCCN (The National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology²⁾においても、依然GEM単剤の治療が切除不能再発膵癌の第一選択となっている。

切除不能膵癌におけるGEMとの併用療法のほとんどは、生存期間に関して有意な有効性を認めないものの、GEM単剤の場合よりも有害事象の発生頻度が高いことが報告されており、入院を必要とする嚴重な管理を要することも多い。予後不良な進行膵癌を対象とした場合、

社会的生活の享受が可能である外来通院を基本とした治療は、QOLを尊重する上でも重要であると考えられる。本試験の50%無増悪生存期間は3か月強で、過去の大規模臨床試験におけるGEM単剤群の2~3.7か月¹⁰⁻¹⁴⁾とほぼ同等と考えられた。また、MSTは7.0か月(214日)であり、これまで行われてきた過去の大規模試験でのGEM単剤群のMSTの5~6.1か月^{3,4,10-14)}と比較してもやや良好であり、重篤な有害事象もほとんど認められなかったことから、QOLを尊重した有効な治療法となる可能性がある。

同様なMSTが得られた国内外のUFTとGEMの併用療法の第II相試験報告^{15,16)}では、GEMおよびUFTの投与用量は、われわれが設定した用量より高い標準的投与量であるGEM 1,000 mg/m²、UFT 390~400 mg/m²と設定しており、本試験に比べ有害事象の発生頻度は高く、国内報告¹⁶⁾では有害事象が原因で約40%の症例が試験中止となっている。

本試験では基礎的実験結果⁹⁾に基づき、UFT先行投与によるGEM治療効果増強を図っており、UFT 250 mg/m²、GEM 800 mg/m²という標準用量より低い投与量でも同等の治療効果が得られ、有害事象発現頻度を低くすることができたのかもしれない。さらに、UFT同様の5-FU系の経口抗癌剤として、本邦で開発されたS-1も膵癌への保険適応が認められ、GEMとの併用効果が有望視されている^{17,18)}。その有効性は、現在進行中のGEST試験¹⁹⁾の結果を待たなければならないが、これまでの第II相試験結果^{17,18)}をみる限り、有害事象の発生頻度はGEM単独の場合より有意に高いことが報告されており、安全性という点においても本治療法の有用性が認められたものと考えられる。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会・編: 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン. 2009年版, 金原出版, 東京, 2009, pp 75-81.
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN GuidelinesTM): http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- 3) Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, *et al*: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15(6): 2403-2413, 1997.
- 4) 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(15): 1960-1966, 2007.
- 5) Ota K, Taguchi T and Kimura K: Report on nationwide pooled data and cohort investigation in UFT phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 22(4): 333-338, 1988.
- 6) Tsujie M, Nakamori S, Nakahira S, *et al*: Schedule-dependent therapeutic effects of gemcitabine combined with uracil-tegafur in a human pancreatic cancer xenograft model. *Pancreas* 33(2): 142-147, 2006.
- 7) 中森正二, 辻江正徳, 高橋祐二・他: 切除不能・再発膵癌に対するGemcitabineとUFT併用療法の第I相試験. *癌と化学療法* 31(1): 51-59, 2004.
- 8) 福田治彦, 西條長宏: NCI-CTC日本語訳JCOG版—第2版について. *癌と化学療法* 28(13): 1993-2027, 2001.
- 9) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, *et al*: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92(3): 205-216, 2000.
- 10) Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, *et al*: Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 20(15): 3270-3275, 2002.
- 11) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, *et al*: Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94(4): 902-910, 2002.
- 12) Louvet C, Labianca R, Hammel P, *et al*: Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 23(15): 3509-3516, 2005.
- 13) Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, *et al*: Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22(8): 1430-1438, 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(22): 3605-3610, 2010.
- 15) Lee J, Park JO, Kim WS, *et al*: Phase II study of gemcitabine combined with uracil-tegafur in metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 66(1): 32-37, 2004.
- 16) 澄井俊彦, 舟越顕博, 水元一博・他: 転移性膵癌に対するGemcitabine/UFT併用化学療法の多施設による第I/II相臨床試験. *癌と化学療法* 35(4): 603-606, 2008.
- 17) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, *et al*: Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 94(11): 1575-1579, 2006.
- 18) Oh DY, Cha Y, Choi IS, *et al*: A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65(3): 527-536, 2010.
- 19) 大鵬薬品工業(株)臨床試験情報: 切除不能進行膵癌(局所進行又は転移性)に対するGemcitabine療法/TS-1療法/Gemcitabine+TS-1併用療法の第III相無作為化比較試験(GEST). <http://www.taiho.co.jp/rd/clinical/data.html>

原 著

高度肝転移をともなった膵癌に対する Gemcitabine/ テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム 配合剤 (S-1) 併用療法の治療成績

松 本 俊 彦 竹 治 智 浅 木 彰 則
梶 原 猛 史 仁 科 智 裕 堀 伸 一 郎
池 田 宣 央 灘 野 成 人 井 口 東 郎¹⁾

要旨：膵癌は最も予後不良で、高度肝転移例ではさらに厳しく、1次化学療法の成否が予後を左右する。今回 gemcitabine (GEM)/S-1 併用療法 (GS 療法) を行った高度肝転移膵癌 14 例の治療成績を報告する。奏効率は 43% で、14 例全体での progression-free survival (PFS) および overall survival (OS) は 186 日および 261 日で、6 カ月および 1 年生存率は各々 71% および 21% であった。このうち CA19-9 値の 50% 以上低下をみた 8 例の PFS および OS は、各々 238.5 日および 323 日と、非低下群に比べ有意に延長を認めた。有害事象で中止に至ったのは 2 例のみで忍容性についても問題なかった。高度肝転移を有する膵癌の 1 次治療として GS 療法が推奨される。

索引用語：膵癌、化学療法、gemcitabine, S-1

はじめに

膵癌は最も予後不良の癌種で、その 5 年生存率は約 9% と報告されている。手術が唯一根治を期待できる治療法であるが、手術不能な状態での発見が約 80% を占める。切除不能例に対しては化学療法が行われ、1997 年に Burris ら¹⁾ が 5-fluorouracil (5-FU) との比較試験で gemcitabine (GEM) に有意な延命効果が認められたと報告して以降、GEM が膵癌における化学療法の主体となっており、GEM で治療した非切除例の生存期間中央値 (median survival time; MST) は 7.1 カ月と報告されている²⁾。しかしながら切除不能例の予後はいまだ満足するには程遠いのが現況であり、取り分け高度肝転移を有する症例の予後はさらに不良となる。また、このような高度肝転移症例では 1 次化学療法が奏効しなかった場合に 2 次治療に移行することができない症例も多く、1

次治療が患者の予後を決定する。このような背景を鑑み、高度肝転移をともなった膵癌に対する四国がんセンターの治療方針として、現時点での科学的根拠はないものの、原則的に GEM/テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (S-1) 併用療法 (GS 療法) を行うこととしている。今回われわれは 2007~2010 年に GS 療法を行った症例について、その治療成績の後ろ向き解析を行った。

1 対象と方法

2007~2010 年に経験した高度肝転移を有する膵癌で GS 療法を施行した 14 例を対象とした。このうち 4 例は組織所見から、ならびに 10 例は画像診断 (造影 PET-CT もしくは造影 CT) と腫瘍マーカーから膵癌と診断した。高度肝転移の定義として、膵癌における肝転移進展度の評価基準は存在しないため、大腸癌の評価基準³⁾ (Table 1)

1) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター消化器内科
Corresponding author : 松本 俊彦 (tomatsumoto@shikoku-cc.go.jp)

Table 1. 大腸癌取扱い規約における肝転移の定義

HX	肝転移の有無が不明
H0	肝転移を認めない
H1	肝転移巣 4 個以下かつ最大径が 5cm 以下
HX	H1, H3 以外
H3	肝転移巣 5 個以上かつ最大径が 5cm を超える

文献 3) より引用.

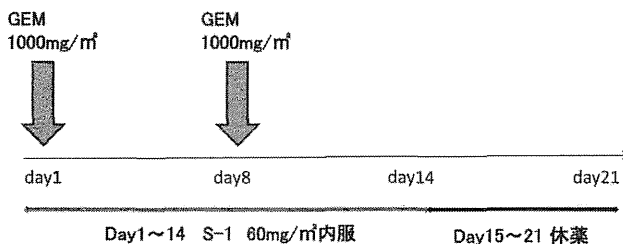


Figure 1. GS療法の投薬スケジュール (文献 4) に準じた).

を流用し、この中で H3 と診断される症例を高度肝転移として定義した. GS療法のレジメンは Ueno らの報告に基づき, S-1 (60mg/m²/day) を day 1 から day 14 および GEM (1000mg/m²) を day 1, 8 に投与し, day 15 から day 21 までの 7 日間を休薬とし, これを 1 コースとした⁴⁾ (Figure 1).

生存期間は Kaplan-Meier 法にて算出し, 有意差検定は log rank test で行った.

患者背景は, 2007 年 3 月～2010 年 5 月に経験した切除不能膀胱癌 (stage IVb) 14 例 (男性 7 例, 女性 7 例, 年齢 39～76 歳) を対象とした. ECOG performance status (PS) は 0 が 10 例および 1 が 4 例であった. 原発巣の部位は膀胱尾部 4 例, 膀胱体部 3 例, 膀胱頭部 2 例, 頭体部もしくは体尾部が 5 例であった. 肝臓以外の遠隔転移はリンパ節 10 例, 副腎 4 例, 腹膜 3 例, 骨 3 例, 肺 3 例, 脾臓 1 例, 胸膜 1 例および筋肉 1 例であった (Table 2).

治療前の血液検査では高度肝転移を反映して γ GTP, ALP, CRP が高値で, 腫瘍マーカーは

Table 2. 患者背景 (n=14)

性別	男性/女性	7/7
年齢	中央値 (範囲)	56.5 (39～76)
ECOG PS	0/1	10/4
原発巣	体尾部・頭体部	5
	膀胱尾部	4
	膀胱体部	3
	膀胱頭部	2
	肝臓以外の転移巣	リンパ節 (遠隔)
	副腎	4
	腹膜	3
	骨	3
	肺	3
	その他	3
CA19-9 値上昇	あり/なし	12/2

Table 3. 治療前血液検査所見 (n=14)

	中央値	範囲	当院の基準値
WBC	7300 / μ l	(4500～9200)	(3500～8500)
Hb	13.2 g/dl	(9.3～15.9)	(11.5～15.0)
Plt	22.5 $\times 10^4$ / μ l	(14.3～33.6 $\times 10^4$)	(15～35 $\times 10^4$)
GOT	28.5 IU/l	(20～126)	(2～39)
GPT	32.5 IU/l	(12～98)	(2～39)
T-Bil	0.6 mg/dl	(0.3～1.0)	(0.2～1.0)
γ GTP	113 IU/l	(47～501)	(8～64)
ALP	418 IU/l	(195～1167)	(96～310)
AMY	43.5 IU/l	(16～84)	(40～130)
CRP	0.83 mg/dl	(0.07～3.40)	(0.0～0.3)
CEA	44.6 ng/ml	(2.7～1176)	(0～4.3)
CA19-9	13560 U/ml	(2～557000)	(0～37)

CA19-9 が 14 例中 12 例で, および CEA が 14 例中 10 例で上昇していた (Table 3).

II 結 果

1. 治療効果

14 例における GS療法の総投与回数は 114 コースで, その中央値は 8 コースであった. 14 例中 complete response (CR) にて GS療法継続中の 1 例を除く 13 例で GS療法が中止されていた. GS療法中止の理由は 11 例が原病の増悪, および 2 例が有害事象による中止であった. この GS療法が中止となった 13 例の後治療として 9 例が緩和ケアに移行し, 一方, 中止時の PS が 0～1 の 3

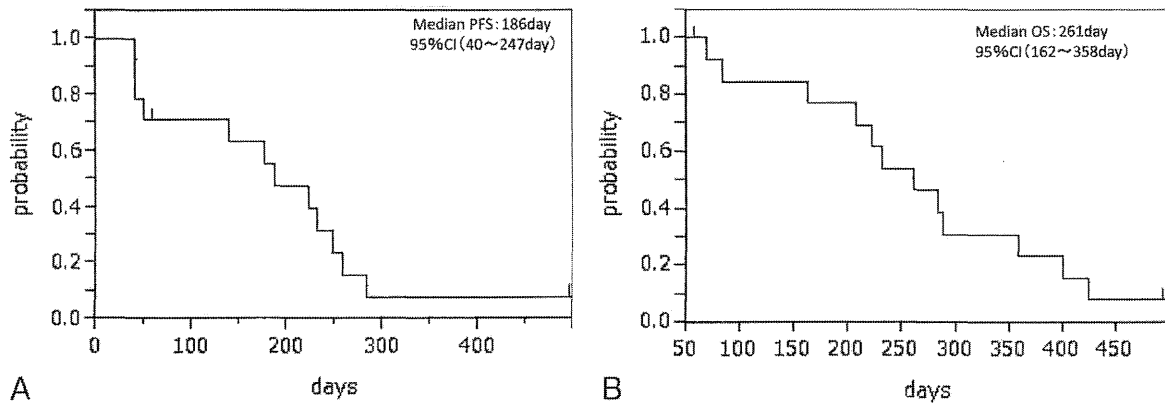


Figure 2. A. GS療法を行った14例のPFS (n=14). B. GS療法を行った14例のOS (n=14).

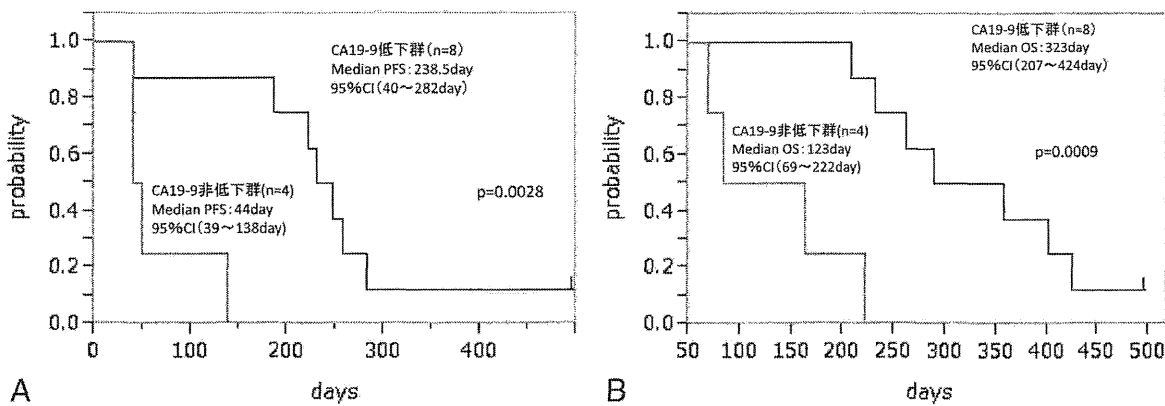


Figure 3. A. CA19-9の低下群と非低下群のPFS. B. CA19-9の低下群と非低下群のOS.

例でGEM単独療法が、および1例で温熱療法が行われた。

効果判定はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1に準じて行い、CR/partial response (PR)/stable disease (SD)/progression disease (PD)が各々1/5/3/5、奏効率 (response rate) が43% (6/14)、およびCR+PR+SDで示されるdisease control rateが64% (9/14)で、また、6カ月生存率および1年生存率は、各々71% (10/14)および21% (3/14)であった。CA19-9はその値が50%以上低下した症例で有意に生存期間が改善することが知られており^{5)~7)}、この50%以上低下率が膵癌の治療効果を表す1つの指標として使われている。今回のわれわれの検討ではCA19-9値の上昇を認めた12例中8例でCA19-9値の50%以上の低下を認めた。

14例全体での無増悪生存期間 (progression-free survival ; PFS) は186日 (95%信頼区間: 40~247日)、および全生存期間 (overall survival ; OS) は261日 (95%信頼区間: 162~358日)であった (Figure 2A, B)。また、CA19-9低下率と予後との関連が報告されていることもあり、今回われわれはCA19-9低下率を指標として2群 (低下群8例と非低下群4例) に分け、各群におけるPFSおよびOSを比較検討した。低下群および非低下群でのPFSはそれぞれ238.5日および44日で (p=0.0028)、一方、OSはそれぞれ323日および123日であった (p=0.0009) (Figure 3A, B)。この成績はCA19-9値の50%以上低下が膵癌の治療効果および予後予測の指標となりうることを示唆しており、これまでの報告を裏づける成績であった。

Table 4. 有害事象

	Grade 2 以下	Grade 3	Grade 4
白血球減少	3 (21%)	6 (43%)	1 (7%)
好中球減少	2 (14%)	3 (21%)	1 (7%)
貧血	9 (64%)	0	0
発熱性好中球減少	—	3 (21%)	0
血小板減少	0	3 (21%)	0
食欲不振	7 (50%)	0	0
倦怠	6 (43%)	0	0
嘔気	1 (7%)	1 (7%)	0
口内炎	0	1 (7%)	0
手足症候群	1 (7%)	1 (7%)	0
皮疹	1 (7%)	0	0

2. 有害事象

有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 にて評価を行った。Grade 3 以上の血液毒性として、白血球減少、好中球減少および血小板減少をそれぞれ 50% (14 症例中 7 例)、29% (14 症例中 4 例) および 21% (14 症例中 3 例) に認めた。Grade 3 以上の好中球減少を認めた 4 例のうち 3 例は発熱性好中球減少症であった。Grade 3 以上の非血液毒性は嘔気・口内炎・手足症候群を各々 7% (14 症例中 1 例) に認めた (Table 4)。

有害事象による投与量の減量は 3 例にて行われ、このうち S-1 と GEM の両者の減量が 2 例、ならびに S-1 のみの減量が 1 例であった。

III 考 察

膵癌は最も予後不良の癌種で約 80% が切除不能な状態で診断され、また手術症例においても再発が多く、これら切除不能例や術後再発例に対しては化学療法が施行される。膵癌の化学療法としては、1997 年に Burris らが 5-FU との比較試験で GEM の有効性を報告して以降、GEM 単独療法が膵癌 1 次治療の標準治療として位置づけられている。その後、既に“one-decade”が経過し、この間に GEM をベースとしたさまざまな薬剤 (分子標的薬剤も含む) の組み合わせで臨床試験が行われたが、GEM 単独療法を上回る治療成績を示すことができたのは GEM+erlotinib、GEM+capecitabine および 5-FU, leucovorin, ox-

aliplatin, irinotecan 併用療法による FOLFIRINOX の 3 本のみで、依然、GEM 単独療法が標準治療としての位置づけに留まっている。この 3 本の臨床試験についても、GEM+erlotinib⁸⁾については OS がわずかに 2 週間の延長でしかも erlotinib が高価な薬剤であること、GEM+capecitabine^{9)~11)}については 3 本行われた臨床試験のうち 1 本でのみ positive data で、残る 2 本は negative data であったこと、さらに FOLFIRINOX¹²⁾¹³⁾については良好な治療成績であるが (PFS 6.4 カ月、OS 11.1 カ月、奏効率 31%)、毒性が高度かつ高頻度であることと、膵癌に対して保険適応外の薬剤を複数含むレジメンであることより、本邦においてはいずれも標準治療としての地位を獲得するには至っていないのが現況である。

一方、本邦では膵癌治療薬として GEM に加えて 2006 年に S-1 が保険適用となり、GEM 不応例に対する 2 次治療として広く用いられている。しかしながら、切除不能局所進行膵癌を対象とした S-1 単剤による第 II 相試験では奏効率 21.1~37.5%、PFS 2.6~3.7 カ月、MST 5.6~9.2 カ月と GEM 単剤を上回る治療成績が示され¹⁴⁾¹⁵⁾、また、S-1 と GEM を組み合わせた第 II 相臨床試験^{16)~19)}では奏効率 18.9~48.5%、1 年生存率 27.3~50.1%、MST 7.9~12.5 カ月と GEM 単剤あるいは S-1 単剤をさらに上回る治療成績が示されている。また 2010 年の米国臨床腫瘍学会では GEM 単剤と GS 療法の多施設第 III 相試験 (GEMSAP study) の中間解析が報告され、GEM 群との比較において PFS は 3.6 カ月対 5.4 カ月 (p=0.036) と有意に GS 療法群で良好であった²⁰⁾。こういった臨床試験の治療成績を勘案して、四国がんセンターでは切除不能膵癌に対する化学療法として原則、局所進行ならびに遠隔転移のいずれのケースに対しても 1 次治療を GEM で、および GEM 不応後の 2 次治療を S-1 で対応している。ところが、高度肝転移をともなった膵癌はその生命予後は極めて厳しく、高度肝転移症例に限った生存期間の報告はみられないものの、遠隔転移をともなう膵癌の生存期間 (4.7~5.4 カ

Table 5. 切除不能膵癌に対するGS療法の主な臨床成績の報告

Number of patients	ECOG PS (0~1/2~4)	Locally advanced/Distant metastasis	Response rate (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)	1 year survival rate (%)	Author (year)
33	31/2	0/33	48.5	5.4	12.5	54	Nakamura ¹⁶⁾ (2006)
54			44	5.9	10.1	35.4	Ueno ⁴⁾ (2007)
32	17/15	3/29	44	4.9	7.9	—	Lee ¹⁷⁾ (2009)
22	22/0	3/19	27.3	4.6	8.5	27.3	Kim ¹⁹⁾ (2009)
38			29	5.4	8.4	34	Oh ¹⁸⁾ (2010)
53 (phase III)	0が60%	15/38	18.9	5.4	14.1	50.1	Nakai ²⁰⁾ (2010)
14	14/0	0/14	43	6.2	8.7	21.4	Our study (2010)

月)²¹⁾²²⁾よりさらに短くなることが予測される。また、このような症例では1次治療無効となった時点での2次治療導入が難しくなることが予測され、1次治療の成績が予後を左右すると考えられる。高度肝転移を有する膵癌のこのような背景を鑑みて、大腸癌取扱い規約でH3に相当する肝転移をとまなう膵癌に対しては、四国がんセンターの方針としてGS療法で臨むことにしている。今回の14例での検討では奏効率が43%、PFSが6.2カ月、MSTが8.7カ月、および1年生存率が21%であった。今回のわれわれの成績をこれまで報告されたGS療法の治療成績と比較してみると、奏効率、PFSおよびMSTはこれまでの報告例とほぼ同等で、1年生存率だけがやや下回っていた (Table 5)。ただ、これまでの報告例では遠隔転移例以外に局所進行膵癌が対象として含まれているのに対して、今回のわれわれの検討では高度肝転移を有する膵癌だけを対象としている。この成績は高度肝転移を有する膵癌に対してGS療法が極めて有効であることを示唆している。また、有害事象についても、Grade 3以上の血液毒性を7例 (50%) で認めたものの中止に至ったのは2例 (14%) で、残る12例 (86%) は継続可能であり、忍容性 (tolerability) の点でも問題はないと考えられる。ただ、GS療法はGEM単剤あるいはS-1

単剤と比較して有害事象が多い傾向にあり、Leeら¹⁷⁾はGS療法を行った対象をPS別に2群に分け (PS 0~1とPS 2) そのOSを比較したところPS 2群で有意に悪かったと報告している。われわれの施設においても、高度肝転移を有する膵癌の中でPS 0~1のみを対象としてGS療法を施行しており、PS 2以上の症例に対してはGEM単剤による治療を提供している。したがってGS療法は、患者の全身状態に留意し、PS 0~1の症例に限って施行されるレジメンと考えられる。

まとめ

GS療法の位置づけについては、「切除不能進行膵癌 (局所進行又は転移性) に対するGemcitabine療法/TS-1療法/Gemcitabine+TS-1併用療法の第III相無作為化比較試験」 (Gemcitabine and TS-1 Trial; GEST) の結果解析待ちではあるが、少なくとも予後的に極めて厳しい高度肝転移を有する膵癌に対する1次治療としてGS療法は1つの選択肢となりうる。

本論文内容に関連する著者の利益相反

: なし

文献

1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Anderson J, et al: Im-

- provements 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) 日本膵臓学会: 膵癌登録報告 2007. *膵臓* 22; e1-e427: 2007
 - 3) 大腸癌研究会: 大腸癌取扱の規約, 第7版補訂版, 14-15: 2009
 - 4) Ueno H, Okusaka T, Furuse J, et al: A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patient with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 25; 18S (abstract 4550): 2007
 - 5) Nakao A, Oshima K, Nomoto S, et al: Clinical usefulness of CA-19-9 in pancreatic carcinoma. *Semin Surg Oncol* 15; 15-22: 1998
 - 6) Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, et al: Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 45; 253-259: 1998
 - 7) Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al: Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24; 2897-2902: 2006
 - 8) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Trials Group. *J Clin Oncol* 25; 1960-1966: 2007
 - 9) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al: Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 25; 2212-2217: 2007
 - 10) 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
 - 11) Scheithauer W, Schüll B, Ulrich-Pur H, et al: Bi-weekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 14; 97-104: 2003
 - 12) Conroy T, Paillot B, François E, et al: Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer—a Group Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol* 23; 1228-1236: 2005
 - 13) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al: Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5-FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE4/ACCORD11 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 28; 15S (abstract 4010): 2010
 - 14) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al: An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 68; 171-178: 2005
 - 15) 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
 - 16) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al: Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 94; 1575-1579: 2006
 - 17) 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
 - 18) Oh DY, Cha Y, Choi IS, et al: A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65; 527-536: 2010
 - 19) Kim MK, Lee KH, Jang BI, et al: S-1 and gemcitabine as an outpatient-based regimen in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 39; 49-53: 2009
 - 20) Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, et al: A multicenter randomized controlled trial of gemcitabine alone versus gemcitabine and S-1 combination therapy (GS) in patients with unresectable advanced pancreatic cancer (PC): GEMSAP study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 28; 15S (abstract 4037): 2010
 - 21) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al: Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 24; 3946-3952: 2006
 - 22) 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

(論文受領, 平成 23 年 3 月 7 日)
受理, 平成 23 年 7 月 30 日)

Gemcitabine plus S-1 combination therapy (GS therapy) for pancreatic cancer patients with high-grade hepatic metastasis

Toshihiko MATSUMOTO, Satoru TAKEJI, Akinori ASAGI, Takeshi KAJIWARA,
Tomohiro NISHINA, Shinichirou HORI, Yoshiou IKEDA, Seijin NADANO and Haruo IGUCHI¹⁾

¹⁾ *Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center*

Pancreatic cancer shows the worst prognosis among the solid tumors, and survival for patients with high-grade liver metastasis is estimated at around a few months. We reported the effects of combination therapy with gemcitabine and S-1 (GS therapy) on pancreatic cancer patients with high-grade hepatic metastasis. Patients with severe metastatic pancreatic cancer received chemotherapy comprising S-1 (30mg/m² p.o. b.i.d., days 1-14) and gemcitabine (1000mg/m² on days 1 and 8), repeated every 3 weeks. Fourteen patients (7 men, 7 women) received treatment at a mean age of 56.5 years (range, 39-76 years), achieving complete response in 1 patient, partial response in 5 patients, and stable disease in 3 patients and progressive disease in 5 patients. The response rate was thus 43%. Median progression-free survival was 186 days (95% confidence interval, 40-247 days). Median overall survival was 261 days (95% confidence interval, 162-358 days). GS therapy appears to be well-tolerated and effective in patients with high-grade hepatic metastasis.