

#### CQ5-4 切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？

##### 【推奨】

海外における二次治療のランダム化比較試験により、支持療法に比べ化学療法の有用性が示されており、二次化学療法の実施が推奨される（グレードB）。

二次化学療法のレジメンは一次治療に応じて、一次治療がゲムシタビン塩酸塩ベースの治療であればフッ化ピリミジン薬を中心とした治療を、一次治療がフッ化ピリミジンベースの治療であればゲムシタビン塩酸塩を中心とした治療を選択する（グレードC1）。

##### 【エビデンス】

ゲムシタビン塩酸塩あるいはS-1が切除不能膵癌に対する一次化学療法として用いられるが、治癒を望めるものではなく、病状の増悪は必発である。したがって、切除不能膵癌患者の予後の改善には有効な二次治療の確立が必要であり、多くの臨床試験が実施されてきた。

これまで切除不能膵癌に対する二次治療のランダム化比較試験は、1)ラルチトレキセド\*単剤とイリノテカン塩酸塩+ラルチトレキセド\*併用と（レベルⅡ）<sup>1)</sup>、2) modified FOLFIRI.3 と modified FOLFOX(レベルⅡ)<sup>2)</sup>、3)支持療法とオキサリプラチン+ホリナートカルシウム+フルオロウラシル(OFF)療法+支持療法(レベルⅡ)<sup>3)</sup>、4)ホリナートカルシウム+フルオロウラシル(FF)療法とOFF、5)S-1単剤とS-1+オキサリプラチン併用(レベルⅡ)<sup>5)</sup>、6)S-1単剤とS-1+イリノテカン塩酸塩併用(レベルⅡ)<sup>6)</sup>、7)S-1単剤とS-1+ホリナートカルシウム併用(レベルⅡ)<sup>7)</sup>が報告されている(表1)。1)~3)の症例数はそれぞれ38例、61例、46例と小規模なものであり、高いエビデンスが得られているとは言えない。1)ではイリノテカン塩酸塩+ラルチトレキセド\*併用の有用性が示唆され、2)ではFOLFIRI.3とFOLFOXはいずれも忍容性のある有効な治療となりうると結論されているが<sup>1),2)</sup>、その後大規模な比較試験は行われていない。3)は支持療法に対するOFF療法を用いた化学療法の有用性を検証する第Ⅲ相試験であり、ドイツのCONKO-study groupで実施された。本試験は支持療法への受け入れが難しいため登録が進まず、46例で登録が中止されている。本試験ではKarnofsky performance status (KPS)>60%、主要臓器が保たれている患者を対象として実施された。全生存期間が主要評価項目として評価され、症例数は少ないものの、OFF療法群のハザード比が0.45(95%

信頼区間: 0.24-0.83)と有意な生存期間の延長が認められている(レベルⅡ)<sup>3)</sup>。本試験に引き続いて、FF療法とOFF療法との比較試験が160例で行われ、生存期間中央値がFF療法群13週に対し、OFF療法群26週とOFF療法群での良好な成績が2008年ASCOにて報告されている(レベルⅡ)<sup>4)</sup>。5)、6)はわが国で保険診療として実施可能なS-1単剤とS-1併用療法との比較試験として実施されている。5)の結果、オキサリプラチンの上乘せ効果は認められず<sup>5)</sup>、6)ではS-1+イリノテカン塩酸塩併用で主要評価項目である無増悪生存期間の延長を認めたものの統計学的有意差はなく、その後第Ⅲ相試験は実施されていない<sup>6)</sup>。7)はS-1単剤に比べ、S-1+ホリナートカルシウム併用で有意な無増悪生存期間の延長を認め<sup>7)</sup>、現在第Ⅲ相試験が実施されている。

単アームの第Ⅱ相試験では様々なレジメンが試みられている<sup>8)-17)</sup>。わが国ではゲムシタビン塩酸塩とS-1が膀胱癌に適応が承認されており、二次化学療法としてS-1を中心とした治療が開発されている。S-1単剤では奏効割合15%、生存期間中央値4.5ヵ月と報告されており(レベルⅢ)<sup>16)</sup>、今後の新しい治療法の開発において参考となる成績である。定速静注法を用いたゲムシタビン塩酸塩とS-1の併用による治療の第Ⅱ相試験では、奏効割合18%、生存期間中央値7.0ヵ月と報告されており(レベルⅢ)<sup>17)</sup>、ゲムシタビン塩酸塩耐性後もゲムシタビン塩酸塩を継続する意義が示唆されている。

切除不能膀胱癌に対する一次治療として、ゲムシタビン塩酸塩単剤、S-1単剤、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用の大規模な第Ⅲ相試験(GEST試験)が日本と台湾の共同試験として実施された<sup>18)</sup>。その結果、生存期間中央値はゲムシタビン塩酸塩群8.8ヵ月、S-1単剤群9.7ヵ月、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用群10.1ヵ月であり、ゲムシタビン塩酸塩に対するS-1の非劣性が証明されたが、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用の優越性は示されなかった(レベルⅡ)。この試験において二次治療はゲムシタビン塩酸塩単剤群66.4%、S-1単剤群66.1%、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用群62.5%と高率に実施されている。また、二次治療のレジメンとしては、ゲムシタビン塩酸塩群では50.5%でS-1を用いた治療、S-1単剤群では57.9%でゲムシタビン塩酸塩を用いた治療とクロスオーバーでの治療が多く行われている。その結果、GEST試験におけるゲムシタビン塩酸塩単剤並びにS-1単剤群の生存期間は海外で実施されたこれまでの単剤による臨床試験の結果と比べ良好であり、二次治療が生存期間の延長に寄与したものと推察されている<sup>18)</sup>。

以上より、切除不能膀胱癌では全身状態が良好であり、かつ主要臓器機能が保たれた状態であれば、二次治療を実施することが勧められる。具体的なレジメンとしては、エビデンスのある標準的治療法は確立していないが、一次治療がゲムシタビン塩酸塩ベース

の治療であればフッ化ピリミジン薬を中心としたレジメン、一次治療がフッ化ピリミジン薬ベースの治療であればゲムシタビン塩酸塩ベースのレジメンを用いることが妥当と考えられる。

2013年12月、FOLFIRINOX療法の治療成績をもとに、ホリナートカルシウム、オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩が膵癌に保険適用が承認された。フルオロウラシル、ホリナートカルシウム、オキサリプラチンを用いるOFF療法はわが国ではほとんど実施されておらず、今後有効性と安全性の確認が必要と考えられる。

### 【明日への提言】

膵癌に対する一次化学療法はゲムシタビン塩酸塩だけでなく、S-1やゲムシタビン塩酸塩を含まない治療法も確立しつつあり、それに伴い二次化学療法も選択肢が増えるものと予想される。また、分子標的薬を含めた新規薬剤の開発が精力的に進められており、二次化学療法を含め、膵癌の生物学的特徴に基づく有効な治療法の確立が期待される。

### 【引用文献】

- 1) Ulrich-Pur H, Raderer M, Verena Kornek G, Schüll B, Schmid K, Haider K, Kwasny W, Depisch D, Schneeweiss B, Lang F, Scheithauer W. Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2003; 88: 1180-1184
- 2) Yoo C, Hwang JY, Kim JE, Kim TW, Lee JS, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH, Han DJ, Kim SC, Lee JL A randomised phase II study of modified FOLFIRI. 3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009;101: 1658-1663
- 3) Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, Riess H, Oettle H. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: A phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011;47:1676-1681
- 4) Pelzer U, Kubica K, Stieler J, Schwaner I, Heil G, Görner M, Mölle M, Hilbig A, Dörken B, Riess H, Oettle H. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol* 26 suppl: 215s (abstr 4508), 2008
- 5) Okusaka T, Ohkawa S, Isayama H, et al: Randomized phase II trial of S-1 versus

- S-1 plus oxaliplatin (SOX) in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. European Society for Medical Oncology 2012 Congress. *Ann Oncol* 23 suppl 9: (abstr 728), 2012
- 6) Mizuno N, Yamao K, Komatsu Y, et al: Randomized phase II trial of S-1 versus S-1 plus irinotecan (IRIS) in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium. *J Clin Oncol* 31 suppl: (abstr 263), 2013
  - 7) Okusaka T, Ueno M, Omuro Y, et al: Randomized phase II study comparing S-1 plus Leucovorin (SL) versus S-1 alone in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (APC). European Cancer Congress 2013. *Eur J Cancer* 49 suppl 2: S611 (abstr 2578), 2013
  - 8) Burris HA 3rd, Rivkin S, Reynolds R, Harris J, Wax A, Gerstein H, Mettinger KL, Staddon A. Phase II trial of oral rubitecan in previously treated pancreatic cancer patients. *Oncologist* 2005 ; 10 : 183-190
  - 9) Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Aravantinos G, Stathopoulos GP, Ziras N, Mallas K, Vamvakas L, Georgoulis V; Hellenic Oncology Research Group. Oxaliplatin for pretreated patients with advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Invest* 2005 ; 23 : 9-12
  - 10) Reni M, Pasetto L, Aprile G, Cordio S, Bonetto E, Dell'Oro S, Passoni P, Piemonti L, Fugazza C, Luppi G, Milandri C, Nicoletti R, Zerbi A, Balzano G, Di Carlo V, Brandes AA. Raltitrexed-oxaliplatin salvage chemotherapy in gemcitabine-resistant metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 785-791
  - 11) Demols A, Peeters M, Polus M, Marechal R, Gay F, Monsaert E, Hendlisz A, Van Laethem JL. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 481-485
  - 12) Boeck S, Weigang-Köhler K, Fuchs M, Kettner E, Quietzsch D, Trojan J, Stötzer O, Zeuzem S, Lordick F, Köhne CH, Kröning H, Steinmetz T, Depenbrock H, Heinemann V. Second-line chemotherapy with pemetrexed after gemcitabine failure in patients with advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 745-751
  - 13) Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, Hess KR, Abbruzzese JL, Wolff RA. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2008 ; 113 : 2046-2052
  - 14) Yi SY, Park YS, Kim HS, Jun HJ, Kim KH, Chang MH, Park MJ, Uhm JE, Lee J, Park

- SH, Park JO, Lee JK, Lee KT, Lim HY, Kang WK. Irinotecan monotherapy as second-line treatment in advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:1141-1145
- 15) Brell JM, Matin K, Evans T, Volkin RL, Kiefer GJ, Schlesselman JJ, Dranko S, Rath L, Schmotzer A, Lenzner D, Ramanathan RK. Phase II study of docetaxel and gefitinib as second-line therapy in gemcitabine pretreated patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2009;76: 270-274
- 16) Morizane C, Okusaka T, Furuse J, Ishii H, Ueno H, Ikeda M, Nakachi K, Najima M, Ogura T, Suzuki E. A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009 ; 63 : 313-319
- 17) Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Furuse J, Shinichi O, Nakachi K, Mitsunaga S, Kojima Y, Suzuki E, Ueno M, Yamaguchi T. Phase I/II study of gemcitabine as a fixed dose rate infusion and S-1 combination therapy (FGS) in gemcitabine-refractory pancreatic cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:957-964
- 18) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, Fukutomi A, Sugimori K, Baba H, Yamao K, Shimamura T, Sho M, Kitano M, Cheng AL, Mizumoto K, Chen JS, Furuse J, Funakoshi A, Hatori T, Yamaguchi T, Egawa S, Sato A, Ohashi Y, Okusaka T, Tanaka M. 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* 2013; 31:1640-1648

表1 切除不能膵癌に対する2次化学療法のための主な治療成績

報告者 報告年	治療レジメン	患者 数	奏効割 合	無増悪生 存期間中 央値(月)	全生存期 間中央値 (月)	ハザード 比(95%CI)	p 値
Ulrich-P ur <sup>1)</sup> 2003	イリノテカン塩酸塩+ラルチ トレキセド	19	16%	4	6.5	NA	NA
	ラルチトレキセド	19	0	2.5	4.3		
Yoo <sup>2)</sup> 2009	FOLFIRI	31	23%	1.9	3.8	NA	NA
	Modified FOLFOX	30	17%	1.4	3.4		
Pelzer <sup>3)</sup> 2011	支持療法	23	-	-	2.3	0.45 (0.24-0.8 3)	0.00 8
	OFF	23	-	-	4.8		
Pelzer <sup>4)</sup> 2008	FF	91	-	2.1	3.0	NA	0.01 4
	OFF	77	-	3	6.0		
Okusaka <sup>5)</sup> 2012	S-1	130	11.5%	2.8	6.9	1.03 (0.79-1.3 4)	0.82
	S-1+オキサリプラチン	134	20.9%	3.0	7.4		
Mizuno <sup>6)</sup> 2013	S-1	67	6.0%	1.9	5.8	0.77 (0.53-1.1 1)	0.17 5
	S-1+イリノテカン塩酸塩	60	8.3%	3.5	6.8		
Okusaka <sup>7)</sup> 2013	S-1	71	19.7%	2.7	6.1	0.82	0.46
	S-1+ホリナートカルシウム	69	27.5%	3.8	6.3	NA	3

FOLFIRI: フルオロウラシル+ホリナートカルシウム+イリノテカン塩酸塩, FOLFOX: フルオロウラシル+ホリナートカルシウム+オキサリプラチン, OFF: オキサリプラチン+ホリナートカルシウム+フルオロウラシル, FF: ホリナートカルシウム+フルオロウラシル, CI: confidence interval, NA: not assessed