

# 進行胆道癌に対する化学療法

—抗癌剤 S-1 を含む新規治療の有効性に関する検討—

佐々木 隆

## 目次

1. 緒言	5
2. 研究① 進行胆道癌に対する S-1 単剤治療の認容性試験	11
2-1. 目的	11
2-2. 対象と方法	11
2-3. 結果	12
3. 研究② 進行胆道癌に対する Gemcitabine+S-1 併用療法の第 2 相試験	21
3-1. 目的	21
3-2. 対象と方法	21
3-3. 結果	22
4. 研究③ 進行胆道癌に対する Gemcitabine+S-1 併用療法と Gemcitabine 単剤治療の後向き比較試験	31
4-1. 目的	31
4-2. 対象と方法	31
4-3. 結果	31
5. 結果のまとめ	35
6. 考察	36
7. 結語	41
8. 謝辞	42
9. 参考文献	43

## 用語一覧

Best supportive care	最善の支持療法。
CTCAE	National Cancer Institute が定めた有害事象の共通毒性基準。
Dose intensity	用量強度。
Quality of Life (QOL)	生活の質。
RECIST	固形がんの治療効果判定方法。 腫瘍病変を一次元的に測定することで奏功率を得る方法。
奏功率	完全奏功例＋部分奏功例／全症例。
病勢コントロール率	完全奏功例＋部分奏功例＋病勢安定例／全症例。
無増悪期間	治療開始日から増悪確認日までの期間。
全生存期間	治療開始日から生死確認日までの期間。
閾値奏功率	この値以下であれば開発する意味がない奏功確率。
期待奏功率	この値以上であれば十分開発する意味がある奏功確率。
プラチナ系薬剤	抗癌剤の一種。Cisplatin, Oxaliplatin などを含む。

### ECOG performance status

0	無症状で社会生活可能、発病前と同等に振舞える。
1	軽症状。肉体労働は制限を受けるが、歩行や軽い家事、事務作業は可能。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることがある。日中の 50%以上は起居。
3	身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

### Karnofsky performance status

100	正常。臨床症状なし。
90	軽い臨床症状はあるが、正常の活動可能。
80	かなり臨床症状あるが、努力して正常の活動可能。
70	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能。
60	自分に必要なことはできるが、時々介助が必要。
50	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要。
40	動けず、適切な医療および看護が必要。
30	全く動けず、入院が必要だが死は差し迫っていない。
20	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要。
10	死期が切迫している。
0	死

## 略語一覽

5-FU	5-fluorouracil
CR	complete response
CPT-11	camptothecin-11 (別名 : irinotecan)
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FUMP	fluorouridine monophosphate
GEM	gemcitabine
IRB	Institutional Review Board
LV	leucovorin
NE	not evaluable
OS	Overall survival
PD	progressive disease
PR	partial response
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumor
SD	stable disease
TTP	Time to progression
UFT	uracil-tegafur

## 1. 緒言

胆道癌は胆道系に発生する悪性腫瘍で、欧米に少なく、日本や南米に多い悪性腫瘍である。2005 年のわが国の胆道癌による死亡者数は約 16,600 人にのぼり、癌の死亡原因の第 6 位となっている。また年間死亡数と罹患数がほぼ同数であり、胆道癌は極めて予後不良の癌腫であることを示している[1]。さらに 1995 年から 2015 年までの 20 年間の死亡数の増加率の推計では、胆道癌の増加率は 2.7 倍と予想され、全悪性新生物の中で第 2 位の増加率に挙げられている。その主な要因は、人口の高齢化にあると考えられている。高齢化以外のリスクファクターとしては、膵胆管合流異常症や原発性硬化性胆管炎が知られているが、その他の因子については因果関係が十分証明されていない。今後わが国において胆道癌罹患数が増加することが推定されており、治療成績の向上に関する検討は重要と考えられている。

胆道癌に対しては切除のみが唯一根治を期待できる治療法と考えられ、これまで手術を中心とした治療が行われてきた。特にわが国では、胆道外科の治療レベルが高く、積極的に手術が行われている。しかしながら、病変の高度進展例や遠隔転移例以外にも高齢者が罹患することが多いために、耐術能の問題で非切除となることがある。このような非切除例さらには術後再発例に対して、化学療法や放射線治療による抗腫瘍療法が試みられている。しかしながらその際に、胆道に発生した癌により胆管が閉塞し、閉塞性黄疸や胆管炎などの胆道イベントを併発することが問題となる。抗腫瘍療法、特に抗癌

剤を用いた化学療法では、薬物代謝への影響さらには副作用による免疫能低下に伴う感染の増悪など、胆道イベントの対応は抗腫瘍療法を行う上で非常に重要な要素と考えられている。このような複雑な病態から、胆道癌に対する化学療法の開発・普及はこれまで他の癌腫に比して非常に遅れをとっている。

進行胆道癌に対する化学療法に関しては、1996年に報告された無作為化比較試験で、化学療法は best supportive care よりも、Quality of Life(QOL)および生命予後を改善する傾向にあることが示されている[2]。しかしながらその当時使用されていた抗癌剤は 5-fluorouracil (5-FU)、Mitomycin-C、Cisplatin など、いずれも奏効率 10%前後と十分な治療効果を期待できるものではなかった(表 1)[3-6]。

1998年に胆嚢癌に対する塩酸ゲムシタビン(Gemcitabine; GEM)の有効性が初めて報告されて以降[7]、GEMを用いた数多くの臨床試験が報告されるようになった(表 2)[8-19]。これらの報告はいずれも少数例の第 2 相試験に留まるものであったが、奏効率 8-36%、生存期間中央値 7 カ月前後と従来の治療と比較すると良好な結果であったことより、GEMは進行胆道癌に対する事実上の標準治療薬として考えられるようになった。GEMの登場により治療成績の向上は得られたものの、その治療効果はいまだ十分に満足のものではなく、新規薬剤および各種併用療法による新たな治療法の開発が急務と考えられている。

進行胆道癌に対する新規薬剤としては、GEM 登場以降も、CPT-11 やタキサン系

薬剤など様々な薬剤がこれまで検討されてきた(表 1)[20-24]。しかしながらその多くの薬剤は十分に満足のいく抗腫瘍効果を示すことができなかった。そのような状況のなか、2004 年に経口フッ化ピリミジン系薬剤である S-1 に関する 19 例の第 2 相試験の結果が報告された[25]。患者背景は年齢中央値 59 歳(44~71 歳)、男:女=12:7、Karnofsky performance status 100 / 90 / 80 = 8 / 10 / 1。胆道部位としては、胆嚢癌 16 例(84%)、肝外胆管癌 2 例(11%)、乳頭部癌 1 例(5%)であった。非切除例および術後再発例がそれぞれ 13 例(68%)と 6 例(32%)であった。このような対象患者に対する治療成績は、奏効率 21.1%、病勢コントロール率 68.4%、無増悪期間中央値 3.7 カ月、生存期間中央値 8.3 カ月と、GEM に匹敵する良好な結果であった。Grade 3 以上の有害事象に関しても、好中球減少(5.3%)、貧血(5.3%)、嘔気(5.3%)、食欲不振(10.5%)、口内炎(5.3%)、下痢(5.3%)、全身倦怠感(10.5%)、疲労(5.3%)と、認容性の高い薬剤である可能性が示唆された。ただし本結果は、Performance status の良好な比較的年齢層の若い胆嚢癌症例が中心のデータであったため、S-1 に関するさらなる検討が必要と考えられた。

S-1 自体はそれまでに、胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌などに保険承認され、日常診療の中で幅広く使用されていた薬剤であった。本薬剤は、テガフル、ギメラシルおよびオテラシルカリウムの 3 成分を配合した経口抗癌剤である。それぞれの作用機序としては、テガフルは 5-FU のプロドラッグで、主に肝臓で 5-FU に変換され抗腫瘍効果を示し、ギメラシルは 5-FU の異化代謝酵素のジヒドロピリミジンデヒドロゲナー

ぜを選択的に阻害することで 5-FU 濃度を上昇させ、抗腫瘍効果を増強する。一方でオテラシルカリウムは、消化管組織でオロテートホスホリボシルトランスフェラーゼを選択的に阻害することで、5-FU から FUMP (fluorouridine monophosphate) への生成を選択的に阻害し、消化管障害を軽減する。このようにギメラシルおよびオテラシルカリウムを成分に加えることで、従来の 5-FU と比較して治療効果が向上し、副作用が軽減された薬剤としてわが国を中心に広く用いられるようになった。なお S-1 の薬理効果は、テガフルから活性体の 5-FU に変換する代謝酵素チトクローム P450(CYP2A6)の影響を受けるが、その CYP2A6 の SNP (一塩基多型) のプロファイルが欧米人と日本人で異なっていることが知られている。そのことが影響して欧米人では下痢を中心とした副作用が強く出てしまい、これまでのところ欧米での検討はあまり進んでおらず、日本を中心としたアジアで S-1 の開発は主に進められている。

近年、悪性胆道狭窄に対するドレナージの進歩もあり、以前と比較して QOL を維持した形で安定した抗腫瘍療法を行うことができる状況となっている。当科でもこれまでス Tent を用いた内瘻術を中心に、悪性胆道狭窄に対するドレナージ術に関して、多くの報告を行ってきた[26-30]。このように胆道イベントに対する対応が十分できる環境下において、2005 年より進行胆道癌症例に対する化学療法薬として S-1 を導入。さらに 2007 年からはより高い治療効果を目指して GEM+S-1 併用療法を導入した。このように抗癌剤 S-1 を含む新規治療の有効性を明らかにすることを目的として本研究を行った。

表1. 進行胆道癌に対する単剤治療の成績

抗癌剤	報告年	症例数	奏効率	生存期間中央値
Oral 5-FU [3]	1984	30	10 %	-
5-FU [4]	1994	18	0 %	-
Mitomycin-C [5]	1993	30	10 %	4.5 カ月
Cisplatin [6]	1994	13	8 %	5.5 カ月
Paclitaxel [20]	1996	15	0 %	-
Docetaxel [21]	1999	16	0 %	-
CPT-11 [22]	2002	36	8 %	6.1 カ月
S-1 [25]	2004	19	21 %	8.3 カ月
Capecitabine [23]	2004	26	19 %	-
UFT [24]	2005	19	5 %	8.8 カ月

5-FU; 5-fluorouracil, UFT; uracil-tegafur

表 2. 進行胆道癌に対する Gemcitabine の治療成績

抗癌剤	報告年	症例数	奏効率	生存期間中央値
GEM [8]	1998	13	8 %	-
GEM [9]	2001	25	36 %	7.0 カ月
GEM [10]	2003	24	13 %	7.2 カ月
GEM / Docetaxel [11]	2002	43	9 %	11.0 カ月
GEM / 5-FU [12]	2004	27	33 %	5.3 カ月
GEM / 5-FU / LV [13]	2004	30	20 %	4.7 カ月
GEM / 5-FU / LV [14]	2005	42	12 %	9.7 カ月
GEM / Oxaliplatin [15]	2004	33	33 %	15.4 カ月
GEM / Cisplatin [16]	2004	30	37 %	4.6 カ月
GEM / Cisplatin [17]	2005	40	28 %	8.4 カ月
GEM / Capecitabine [18]	2005	45	31 %	14.0 カ月
GEM / Capecitabine [19]	2005	45	32 %	14.0 カ月

GEM; gemcitabine, 5-FU; 5-fluorouracil, LV; leucovorin

## 2. 研究① 進行胆道癌に対する S-1 単剤治療の認容性試験

### 2-1. 目的

胆道癌に対する新規薬剤 S-1 の単剤治療としての認容性について検討を行う。

### 2-2. 対象と方法

対象は、2005 年 1 月から 2008 年 6 月までに進行胆道癌(術後再発例・2 次治療例を含む)に対して S-1 単剤治療を施行した 45 例。S-1 の投与方法は、80 mg/m<sup>2</sup>を 1 日 2 回に分けて経口投与し、28 日投与 14 日休薬で 6 週間 1 コースを原則とした。S-1 単剤治療の認容性を評価するために、主要評価項目を有害事象とし、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 を用いて評価を行った。副次評価項目は抗腫瘍効果および無増悪期間、全生存期間とした。抗腫瘍効果に関しては、原則として RECIST の基準により判定。RECIST 判定は 2 人の医師により別々に行い、判定が異なった場合には協議の上判定を決定した。無増悪期間は治療開始日から増悪確認日までとし、全生存期間は治療開始日から生死確認日までとした。さらに 1 次治療群と 2 次治療群についてサブ解析を行い、2 次治療群での有効性についても検討を行った。なお S-1 による 2 次治療群はすべて、1 次治療として GEM 単剤で治療を行い、増悪が確認された症例であった。なお本研究は、東京大学医学部附属病院の IRB の承認を得て前向き研究として施行した(P2005022)。

### 2-3. 結果

患者背景を表3に示す。年齢中央値は67歳(36~84歳)、男:女=23:22、ECOG performance status 0 / 1 / 2 = 23 / 19 / 3であった。胆道部位としては、胆嚢癌 15例(33%)、肝内胆管癌 17例(38%)、肝外胆管癌 12例(27%)、乳頭部癌 1例(2%)であった。非切除例および術後再発例はそれぞれ 28例(62%)と 17例(38%)、1次治療群および2次治療群は 29例(64%)と 16例(36%)であった。なお本試験に参加した45例中、細胞診もしくは組織診により病理学的に癌の確定を得たのは 39例(87%)であった。

表 3. 進行胆道癌に対する S-1 単剤認容性試験の患者背景

症例数	45
年齢(中央値、範囲)	67 (36-84)
性別(男/女)	23 / 22
ECOG Performance Status	
0	23 (51%)
1	19 (42%)
2	3 ( 7%)
胆道部位	
胆嚢癌	15 (33%)
肝内胆管癌	17 (38%)
肝外胆管癌	12 (27%)
乳頭部癌	1 ( 2%)
非切除/術後再発	28 / 17
1 次治療/2 次治療	29 / 16

ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group

全体での投与コース数は合計 155 コース。投与コース数中央値は 2 コースであった(1-14 コース)。S-1 の dose intensity は 89.3%と良好であった。S-1 投薬中に胆道イベントにより治療を一時的にでも中断した症例は 16 例(35.6%)であった。

有害事象に関しては、Grade 3 以上の血液毒性として白血球減少 4.4%、好中球減少 6.7%、貧血 4.4%、血小板減少 6.7%を認めた。Grade 2 以上の非血液毒性は、嘔気 4.4%、嘔吐 4.4%、食欲不振 8.9%、口内炎 4.4%、下痢 2.2%、色素沈着 8.9%、肝障害 2.2%、味覚障害 8.9%であった(表 4)。致死的な有害事象は認められなかったが、5 例(11.1%)で副作用に伴う治療継続困難な症例を経験した。

表 4. 進行胆道癌に対する S-1 単剤認容性試験の有害事象

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-4	Grade 3-4
白血球減少	5	10	2	0	37.8 %	4.4 %
好中球減少	2	8	3	0	28.9 %	6.7 %
貧血	7	11	2	0	44.4 %	4.4 %
血小板減少	14	2	3	0	42.2 %	6.7 %
嘔気	6	2	0	0	17.8 %	0 %
嘔吐	0	2	0	0	4.4 %	0 %
食欲不振	10	4	0	0	31.1 %	0 %
口内炎	7	2	0	0	20.0 %	0 %
下痢	5	1	0	0	13.3 %	0 %
便秘	3	0	0	0	6.7 %	0 %
皮疹	3	0	0	0	6.7 %	0 %
色素沈着	2	4	-	-	13.3 %	0 %
肝障害	0	1	1	0	4.4 %	2.2 %
味覚異常	2	4	-	-	13.3 %	0 %

(Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 使用)

副次評価項目である抗腫瘍効果については、S-1 全体で奏効率 17.8%、病勢コントロール率 40.0%であった(表 5)。無増悪期間(Time to progression; TTP)および全生存期間(Overall survival; OS)については、S-1 全体で Median TTP 4.5 カ月、Median OS 8.1 カ月であった(図 1)。

1 次治療群と 2 次治療群で比較してみると、患者背景は 2 次治療群で Performance status がやや不良であったものの、その他の因子については 2 群間で差は認めなかった(表 6)。抗腫瘍効果については、1 次治療群で奏効率 17.2%、病勢コントロール率 37.9%であった。2 次治療群では奏効率 18.8%、病勢コントロール率 43.8%と、Performance status がやや不良であったものの 1 次治療群とほぼ同等の結果であった(表 5)。TTP および OS については、1 次治療群および 2 次治療群それぞれ Median TTP 4.2 カ月 / 5.5 カ月、Median OS 8.7 カ月 / 8.0 カ月であった(図 2)。

表 5. 進行胆道癌に対する S-1 単剤認容性試験の抗腫瘍効果

	奏功率	病勢コントロール率
S-1 全体 (N=45)	17.8 %	40.0 %
1 次治療群 (N=29)	17.2 %	37.9 %
2 次治療群 (N=16)	18.8 %	43.8 %
胆嚢癌 (N=15)	26.7 %	40.0 %
肝内胆管癌 (N=17)	11.8 %	29.4 %
肝外胆管癌 (N=12)	16.7 %	50.0 %
乳頭部癌 (N=1)	0 %	100 %
非切除例 (N=28)	14.3 %	35.7 %
術後再発例 (N=17)	23.5 %	47.1 %

\* 奏功率 (CR+PR/全体)、病勢コントロール率 (CR+PR+SD/全体)

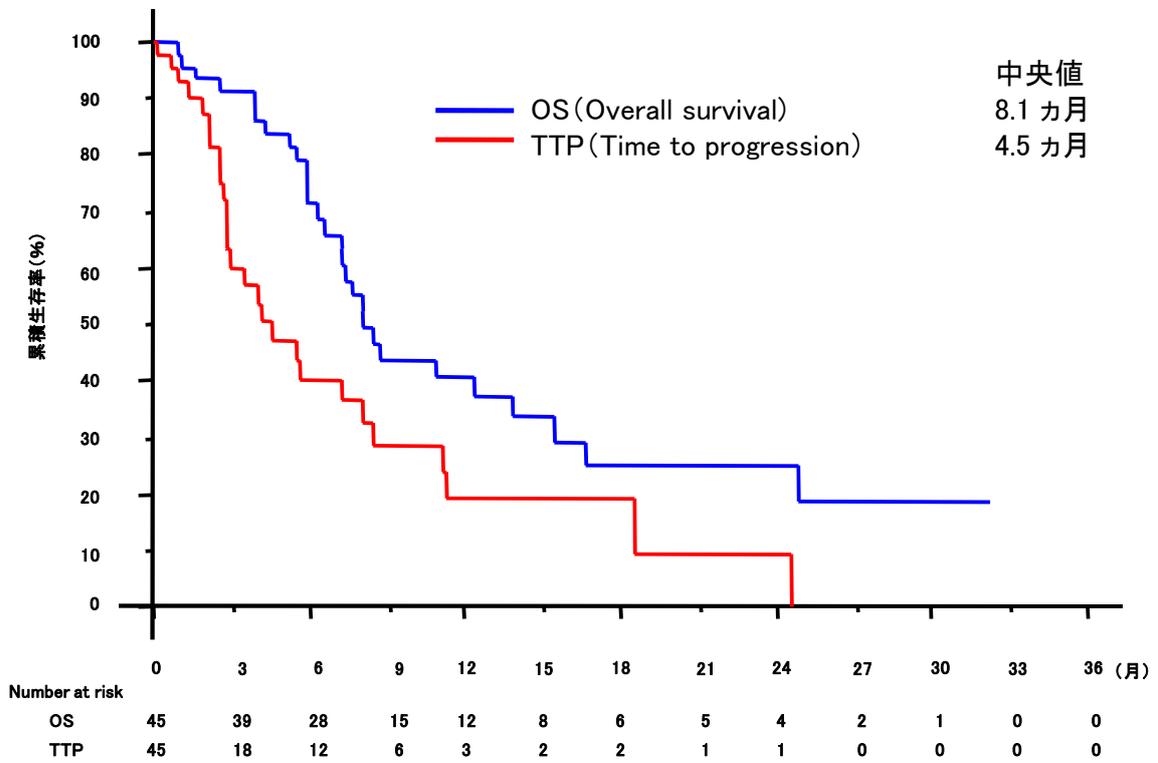


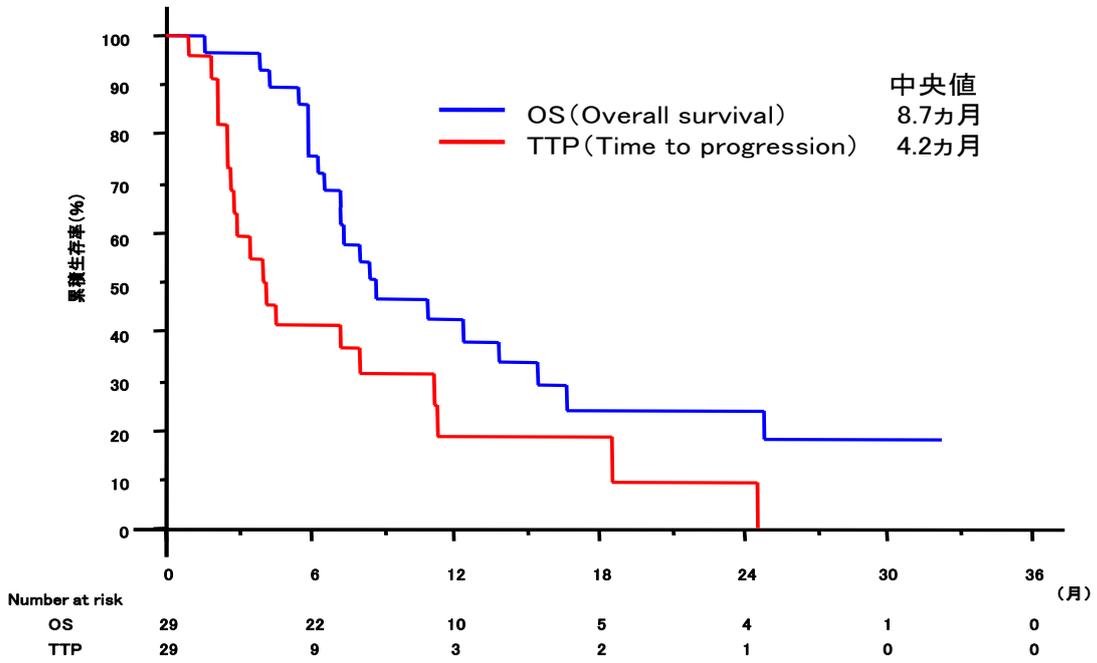
図1. 進行胆道癌に対する認容性試験における S-1 全体の治療成績 (Kaplan-Meier 法による生存曲線)。

表 6. 進行胆道癌 S-1 単剤認容性試験における 1 次治療群と 2 次治療群の患者背景

	1 次治療群	2 次治療群	P value
症例数	29	16	
年齢(中央値)	66	73	n.s.
性別(男/女)	14 / 15	9 / 7	n.s.
ECOG Performance Status			0.042
0	17 (59%)	6 (37%)	
1	12 (41%)	7 (44%)	
2	0 ( 0%)	3 (19%)	
胆道部位			n.s.
胆嚢癌	9 (31%)	6 (37%)	
肝内胆管癌	10 (35%)	7 (44%)	
肝外胆管癌	9 (31%)	3 (19%)	
乳頭部癌	1 ( 3%)	0 ( 0%)	
非切除/術後再発	18 / 11	10 / 6	n.s.

n.s.; not significant, ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group

### 【1次治療群】



### 【2次治療群】

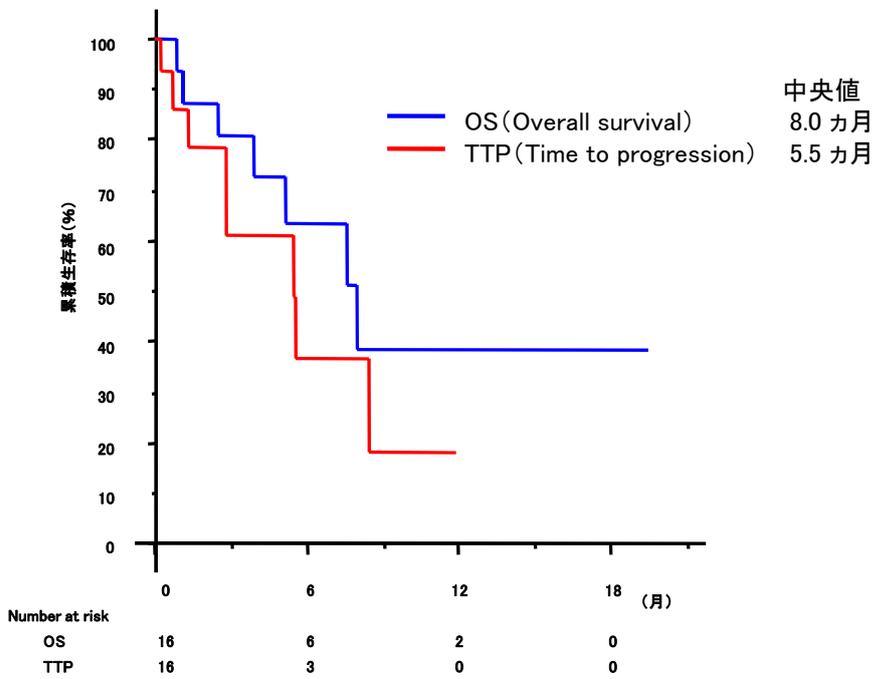


図 2. 1 次治療、2 次治療別の S-1 の治療成績 (Kaplan-Meier 法による生存曲線)。

### 3. 研究② 進行胆道癌に対する Gemcitabine+S-1 併用療法の第 2 相試験

#### 3-1. 目的

進行胆道癌に対する新規薬剤である S-1 を、現在事実上の標準治療薬とされている GEM と併用し、本併用療法が進行胆道癌に対する治療法として有望な治療法となり得るかどうかを検討する。

#### 3-2. 対象と方法

対象は 2007 年 1 月から 2008 年 10 月までに測定可能病変を伴う進行胆道癌症例(術後再発例を含む)に対して 1 次治療として GEM+S-1 併用療法を施行した 35 例。投与方法は、GEM 1,000 mg/m<sup>2</sup>を day1, 15 に、S-1 80 mg/m<sup>2</sup>を day 1-14 に投与し、4 週間で 1 コースとした。主要評価項目は抗腫瘍効果(奏効率、病勢コントロール率)、副次評価項目は無増悪期間(Time to progression; TTP)、全生存期間(Overall survival; OS)、有害事象とした。抗腫瘍効果の評価は原則として腹部造影 CT で行い、2 コース毎に RECIST を用いて評価した。RECIST 判定は 3 人の医師により別々に行い、判定が異なった場合には協議の上判定を決定した。無増悪期間は治療開始日から増悪確認日までとし、全生存期間は治療開始日から生死確認日までとした。有害事象に関しては、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 を用いて評価を行った。

症例数設定のための試験デザインには Simon の MiniMax Design を使用[31]。少

数例の検討でもその有効性が検証できるように、2 段階に分けて有効性を確認する手法となっている。各パラメーターを  $\alpha=0.05$ 、検出力 0.8、閾値奏功率 20%、期待奏功率 40%と設定し、5%の不適合例を考慮して症例数を 35 例と決定した。なお閾値奏功率および期待奏功率は、これまで報告された複数の GEM を含む併用療法の成績を参考に設定した。本試験デザインでは、第 1 段階にあたる 18 例のうち奏功例が 4 例以下の場合には、その時点で本治療法は無効と判断され試験の早期中止となる。一方 5 例以上の奏功例が確認されれば第 2 段階にあたる残りの症例登録を行うことができる。全症例のうち 11 例以上の奏功例が確認された場合、本試験で使用した治療法は有効と判断される。なお本研究は、当院を中心とした多施設共同の前向き研究として、各施設の IRB の承認を得て施行した (P2006032/ UMIN000000590)。参加施設は、東京大学医学部附属病院、日本赤十字社医療センター、三井記念病院、JR 東京総合病院、関東中央病院、帝京ちば総合医療センター、長野市民病院、東邦大学医療センター大橋病院、岐阜大学医学部附属病院、岐阜市民病院、大阪赤十字病院、JA 広島厚生連尾道総合病院の計 12 施設であった。

### 3-3. 結果

2007 年 1 月に 1 例目を登録し、2007 年 12 月に第 1 段階にあたる 18 例目の登録を完了。中間解析にて、18 例中 6 例で奏功例を確認し得たので、症例登録を継続。最終的に 2008 年 7 月に全 35 例を登録した。

患者背景を表 7 に示す。年齢中央値は 67 歳(49～79 歳)、男:女=23:12、ECOG performance status 0 / 1 / 2 = 15 / 19 / 1 であった。胆道部位は、胆嚢癌 14 例(40%)、肝内胆管癌 14 例(40%)、肝外胆管癌 6 例(17%)、乳頭部癌 1 例(3%)であった。非切除例および術後再発例はそれぞれ 28 例(80%)と 7 例(20%)であった。なお本試験に参加した 35 例全例で、細胞診もしくは組織診により病理学的に癌の確定を得ている。

表 7. 進行胆道癌に対する Gemcitabine+S-1 併用療法第 2 相試験の患者背景

症例数	35
年齢(中央値、範囲)	67 (49-79)
性別(男/女)	23 / 12
ECOG Performance Status	
0	15 (43%)
1	19 (54%)
2	1 ( 3%)
胆道部位	
胆嚢癌	14 (40%)
肝内胆管癌	14 (40%)
肝外胆管癌	6 (17%)
乳頭部癌	1 ( 3%)
非切除/術後再発	28 / 7

ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group

本試験の主要評価項目である抗腫瘍効果については、CR / PR / SD / PD / NE = 2 / 9 / 17 / 6 / 1 であった。奏功例を 11 例認めており、本治療法は進行胆道癌に対して有効な治療法であるという結果であった(表 8)。GEM+S-1 併用療法全体の抗腫瘍効果は、奏功率 31.4%、病勢コントロール率 82.9%と良好な結果であった。非切除例および術後再発例に分けて検討してみると、それぞれ奏功率 21.4% / 71.4%、病勢コントロール率 82.1% / 85.7%と術後再発例において抗腫瘍効果が高い傾向にあった。胆道部位別の評価では、症例数の比較的多い胆嚢癌および肝内胆管癌で検討してみると、胆嚢癌の抗腫瘍効果は奏功率 21.4%、病勢コントロール率 71.4%であった。肝内胆管癌では、奏功率 28.6%、病勢コントロール率 85.7%とほぼ同等の結果が得られた(表 9)。

表 8. 進行胆道癌に対する GEM+S-1 併用療法の抗腫瘍効果

	合計	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率	病勢コントロール率
非切除	28	0	6	17	4	1	21.4 %	82.1 %
術後再発	7	2	3	1	1	0	71.4 %	85.7 %
合計	35	2	9	18	5	1	31.4 %	82.9 %

CR; complete response, PR; partial response, SD; stable disease, PD; progressive disease, NE; not evaluable, 奏効率 (CR+PR/合計), 病勢コントロール率 (CR+PR+SD/合計)

表 9. 進行胆道癌に対する GEM+S-1 併用療法での胆道部位別の抗腫瘍効果

		合計	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率	病勢コントロール率
胆嚢癌	非切除	12	0	2	7	2	1	21.4 %	71.4 %
	術後再発	2	0	1	0	1	0		
	合計	14	0	3	7	3	1		
肝内胆管癌	非切除	13	0	3	8	2	0	28.6 %	85.7 %
	術後再発	1	1	0	0	0	0		
	合計	14	1	3	8	2	0		
肝外胆管癌	非切除	3	0	1	2	0	0	50.0 %	100 %
	術後再発	3	0	2	1	0	0		
	合計	6	0	3	3	0	0		
乳頭部癌	非切除	0	0	0	0	0	0	100 %	100 %
	術後再発	1	1	0	0	0	0		
	合計	1	1	0	0	0	0		

CR; complete response, PR; partial response, SD; stable disease, PD; progressive disease, NE; not evaluable, 奏効率 (CR+PR/合計), 病勢コントロール率 (CR+PR+SD/合計)

副次評価項目である GEM+S-1 併用療法全体の無増悪期間および全生存期間については、Median TTP 5.7 カ月、Median OS 11.6 カ月と良好な結果であった(図 3)。有害事象に関しては、Grade 3 以上の血液毒性として白血球減少 20.0%、好中球減少 31.4%、貧血 14.3%、血小板減少 2.9%を認めた。Grade 2 以上の非血液毒性は、嘔気 5.7%、食欲不振 11.4%、口内炎 5.7%、下痢 2.9%、皮疹 11.4%であった(表 10)。致死的な有害事象は認められなかったが、1 例(2.9%)で副作用に伴う治療継続困難な症例を経験した。

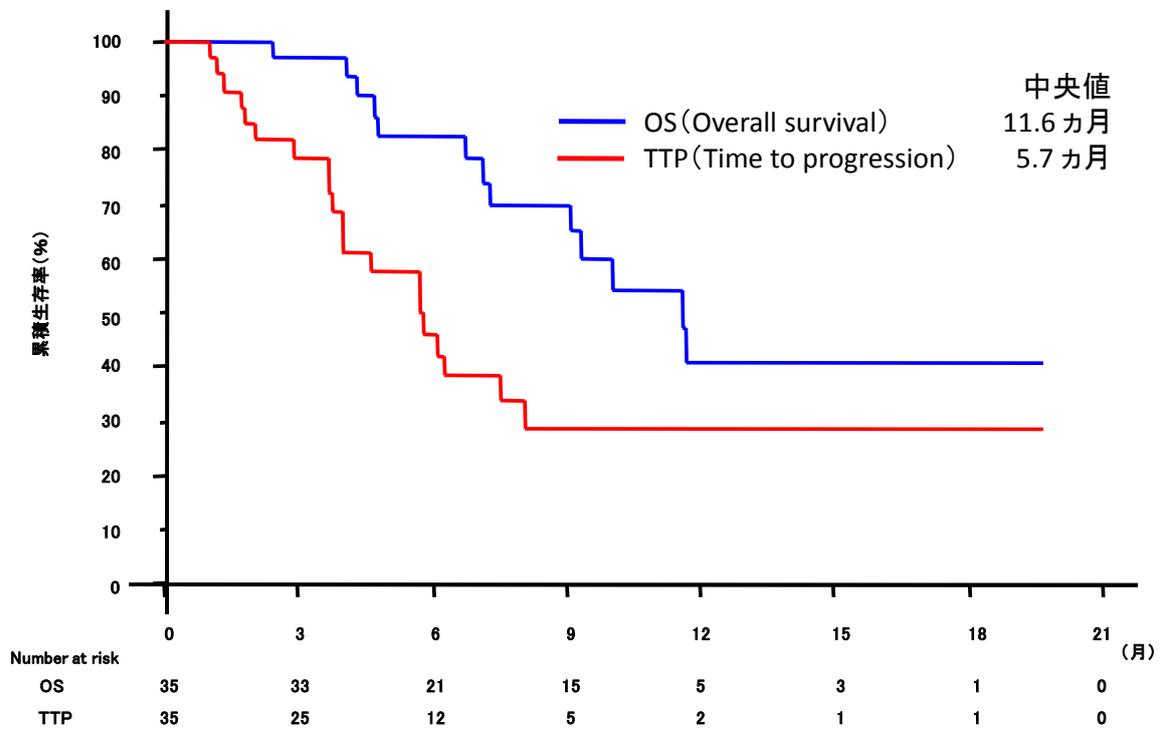


図 3. 進行胆道癌に対する GEM+S-1 併用療法の治療成績 (Kaplan-Meier 法による生存曲線)。

表 10. 進行胆道癌に対する GEM+S-1 併用療法の有害事象

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-4	Grade 3-4
白血球減少	6	9	6	1	62.9 %	20.0 %
好中球減少	4	5	9	2	57.1 %	31.4 %
貧血	14	9	4	1	80.0 %	14.3 %
血小板減少	16	2	1	0	54.3 %	2.9 %
嘔気	6	2	0	0	22.9 %	0 %
嘔吐	3	0	0	0	8.6 %	0 %
食欲不振	2	4	0	0	17.1 %	0 %
口内炎	5	2	0	0	20.0 %	0 %
下痢	2	1	0	0	8.6 %	0 %
便秘	5	0	0	0	14.3 %	0 %
皮疹	2	4	0	0	17.1 %	0 %
色素沈着	8	0	-	-	22.9 %	0 %

(Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 使用)

#### 4. 研究③ 進行胆道癌に対する Gemcitabine+ S-1 併用療法と Gemcitabine 単剤治療 の後向き比較試験

##### 4-1. 目的

第2相試験でその有効性が示された GEM+S-1 併用療法について、これまでに当院およびその関連施設で施行した GEM 単剤治療と比較することで、GEM+S-1 併用療法による治療成績の向上が得られたかどうかを検討する。

##### 4-2. 対象と方法

対象は、2002年1月から2008年10月までに進行胆道癌に対して1次治療として GEM+S-1 併用療法または GEM 単剤治療を施行した計 115 例。その治療効果を、GEM+S-1 併用群と GEM 単剤群に分けて後向きに比較検討した。それぞれの生存曲線には Kaplan-Meier 法を用い、生存期間の差は Log-rank test で検定した。すべての解析は、解析ソフト(JMP, version 6.0.3; SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)を用いて行った。

##### 4-3. 結果

GEM+S-1 併用群は 45 例、GEM 単剤群は 70 例であった。それぞれの患者背景を表 11 に示す。GEM+S-1 併用群で有意に Performance status が良好かつ年齢が若かったが、その他の因子については両群間に差は認められなかった。生存期間に関する解析

では、生存期間中央値は併用群 11.7 ヲ月、単剤群 9.5 ヲ月と、統計学的な有意差は認められなかった( $p=0.13$ ) (図 4)。

表 11. 進行胆道癌に対する Gemcitabine+S-1 併用群と Gemcitabine 単剤群の患者背景

	GEM+S-1 併用群	GEM 単剤群	P value
症例数	45	70	
年齢(中央値)	67	70.5	0.01
性別(男/女)	28 / 17	45 / 25	n.s.
ECOG Performance Status			0.04
0	23 (51%)	22 (32%)	
1	21 (47%)	40 (57%)	
2	1 ( 2%)	8 (11%)	
胆道部位			n.s.
胆嚢癌	16 (36%)	32 (46%)	
肝内胆管癌	18 (40%)	19 (27%)	
肝外胆管癌	10 (22%)	18 (26%)	
乳頭部癌	1 ( 2%)	1 ( 1%)	
非切除/術後再発	37 / 8	61 / 9	n.s.

GEM; gemcitabine, n.s.; not significant, ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group

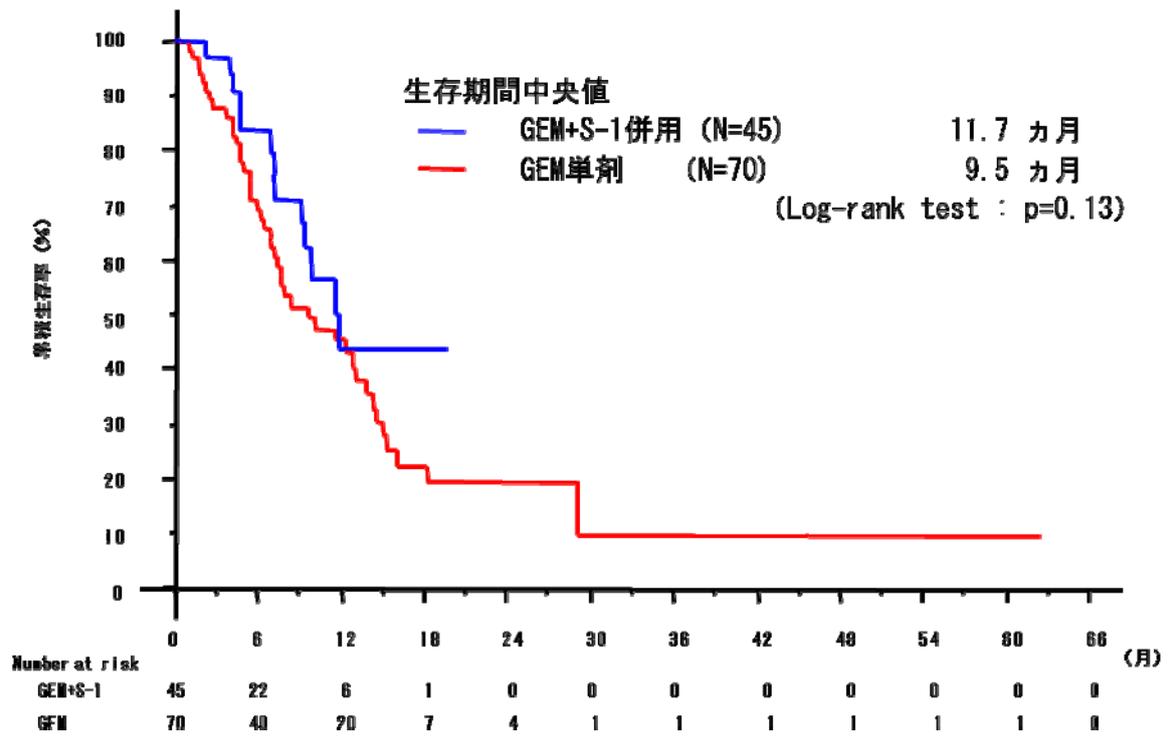


図 4. GEM+S-1 併用療法と GEM 単剤治療での治療成績の比較(Kaplan-Meier 法による生存曲線)。

## 5. 結果のまとめ

進行胆道癌に対する S-1 単剤治療認容性試験の結果より、1 次治療および 2 次治療いずれにおいても認容性のある治療法であることが確認された。また進行胆道癌に対する GEM+S-1 併用療法第 2 相試験では、奏効率 31.4%、病勢コントロール 82.9%と良好な抗腫瘍効果を示し、本治療法が進行胆道癌に対する 1 つの有効な治療法になり得ることが示された。

進行胆道癌に対する 1 次治療として GEM+S-1 併用療法を施行した群と GEM 単剤を施行した群で比較した後向き解析では、GEM+S-1 併用療法群で GEM 単剤群と比較して有意な予後延長を示すまでには至らなかった。ただし、両群間に患者背景や時代背景の違いを認めた。

## 6. 考察

進行胆道癌に対する化学療法の治療成績は、複数の第 2 相試験の結果より、単剤で奏効率 0-35 %程度、生存期間中央値 4-9 ヲ月前後、併用療法で奏効率 10-35 %程度、生存期間中央値 5-15 ヲ月前後と報告されている。無作為化比較試験に関しては、1984 年以降ランダム化第 2 相試験が 6 報報告されているが、そのいずれの報告も有意差はなく、治療法の確立には至っていない[3,4,32-35]。そのため複数の第 2 相試験の安定した成績をもとに GEM 単剤治療が事実上の標準治療とされている。2007 年には Eckel らが 2,810 例におよぶこれまでの臨床試験や主要学会で発表された症例の Pooled analysis を行い、「GEM+プラチナ系製剤」が最も良好な治療成績を示していたと報告した[36]。しかしながらこの検討は後向き解析であるとともに、わが国で注目されている S-1 を含む治療法は Ueno らが報告した S-1 単剤治療 19 例を含むのみであった。

S-1 単剤治療に関する報告は、われわれが検討を開始した時点では Ueno らによる 19 例の第 2 相試験 1 報しかなく、Performance status が良好な集団で、そのほとんどを胆嚢癌症例が占めるものであった[25]。今回の検討では、45 例の進行胆道癌症例を対象に各種胆道部位を含めた S-1 の認容性を確認することができた。さらにこれまで S-1 の 2 次治療に関する報告はない状況であり、2 次治療における認容性についても本試験で確認できた。

2008 年になり、Furuse らにより 40 例の S-1 単剤による第 2 相試験の結果が報告された[37]。患者背景は年齢中央値 59.5 歳(33~74 歳)、男:女=22:18、Karnofsky performance status 100 / 90 / 80 = 25 / 13 / 2。胆道部位としては、胆嚢癌 20 例(50%)、肝外胆管癌 15 例(37.5%)、乳頭部癌 5 例(12.5%)であった。非切除例および術後再発例がそれぞれ 22 例(55%)と 18 例(45%)であった。このような対象患者に対する治療成績は、奏効率 35.0%、病勢コントロール率 77.5%、無増悪期間中央値 3.7 カ月、生存期間中央値 9.4 カ月と良好な結果であった。今回のわれわれのデータは、Ueno らの報告および Furuse らの報告(治験データ)と比較しても患者背景に違いを認めており、抗腫瘍効果について単純比較することは困難と考えられる。特に 2 つの既報はいずれも年齢層の若い症例が多く含まれており、今回のわれわれの結果は日常臨床における抗腫瘍効果のデータとして参考になり得るものと考えられた(表 12)[25,37]。

さらなる治療成績向上を目指して行った GEM+S-1 併用療法第 2 相試験では、奏効率 31.4%、病勢コントロール率 82.9%、無増悪期間中央値 5.7 カ月、生存期間中央値 11.6 カ月と良好な結果が得られた。有害事象に関しても重篤な副作用はほとんどなく、認容性の高い治療法であった。以上より、本治療が進行胆道癌に対して 1 つの有効な治療法になり得ると結論付けられた。現在 GEM+S-1 併用療法は国内で注目されているが、前向き臨床試験はわれわれが行った本試験が最初のものであり、本試験の結果は意義深いものと考えられた。なお今回のわれわれのデータは、GEM および S-1 単剤の治験デー

々と比較して、患者背景の条件がむしろ厳しい集団であったものの、その抗腫瘍効果は単剤よりも良い傾向にあった(表 13)[25,37,38]。なお進行胆道癌に対する 1 次治療として GEM+S-1 併用療法を施行した群と GEM 単剤を施行した群で比較した後向き解析では、GEM+S-1 併用療法群で GEM 単剤群と比較して有意な予後延長を示すまでには至らなかった。ただし、両群間に患者背景や時代背景の違いもあり、この点については前向き比較試験による検証が必要と考えられた。

わが国は世界的にみても胆道癌が多い国であり、また今後その罹患者数が増加することが推計されている。しかしながらこれまで進行胆道癌に対する化学療法の報告のほとんどが海外からの報告となっている。わが国は海外と比較して切除率が 7 割以上と高い傾向にあり、非切除例に対する海外からの化学療法の成績をわが国に外挿することには若干の問題があるかもしれない。今後積極的に臨床試験を背景としたデータを国内から排出し、予後延長を目的とした治療法の開発が必要である。

今後の展望としては、1 次治療に関して GEM+S-1 併用療法と GEM 単剤治療を比較した前向きランダム化比較試験(P2008025)を開始している。その他、現在海外で期待されている GEM+Cisplatin 併用療法による 2 次治療(P2006043/UMIN000001615)、さらには CPT-11 単剤による 3 次治療(P2008027)の検討を行っている。このように治療選択肢を増やすことで、予後延長が得られることを期待している。また将来、ここ数年海外で検討が開始された分子標的薬を用いた治療の検証が必要と考えられる[39,40]。

表 12. 進行胆道癌に対する S-1 単剤治療の既報データとの比較

	S-1 (N=29)	S-1(Ueno) (N=19)	S-1(Furuse) (N=40)
年齢中央値	66	59	59.5
PS 0	58.6 %	42.1 %	62.5 %
KPS 100	(PS)	(KPS)	(KPS)
術後再発例	37.9 %	31.6 %	45.0 %
胆嚢癌症例	31.0 %	84.2 %	50.0 %
RR / DCR	17.2 % / 37.9 %	21.1 % / 68.4 %	35.0 % / 77.5 %
Median TTP	4.2 カ月	3.7 カ月	3.7 カ月
Median OS	8.7 カ月	8.3 カ月	9.4 カ月
1 年生存率	42.2 %	21.1 %	32.5 %

PS; performance status (ECOG), KPS; Karnofsky performance status, RR; response rate,

DCR; disease control rate, TTP; Time to progression, PFS; progression free survival, OS;

overall survival

表 13. 進行胆道癌に対する GEM+S-1 併用療法と単剤の既報データとの比較

	GEM+S-1 (N=35)	GEM(Okusaka) (N=40)	S-1(Ueno) (N=19)	S-1(Furuse) (N=40)
年齢中央値	67	61	59	59.5
PS 0	42.8 %	60.0 %	42.1 %	62.5 %
KPS 100	(PS)	(PS)	(KPS)	(KPS)
術後再発例	20.0 %	42.5 %	31.6 %	45.0 %
胆嚢癌症例	40.0 %	55.0 %	84.2 %	50.0 %
RR / DCR	31.4 % / 82.9 %	17.5 % / 55.0 %	21.1 % / 68.4 %	35.0 % / 77.5 %
Median	5.7 カ月	2.6 カ月	3.7 カ月	3.7 カ月
TTP / PFS	(TTP)	(PFS)	(TTP)	(TTP)
Median OS	11.6 カ月	7.6 カ月	8.3 カ月	9.4 カ月
1 年生存率	40.4 %	25.0 %	21.1 %	32.5 %

PS; performance status (ECOG), KPS; Karnofsky performance status, RR; response rate,

DCR; disease control rate, TTP; Time to progression, PFS; progression free survival, OS;

overall survival

## 7. 結語

進行胆道癌に対する S-1 単剤治療は認容性の高い治療法と考えられた。さらに GEM+S-1 併用療法は進行胆道癌に対する有効な治療法の 1 つになり得ると考えられた。

## 8. 謝辞

今回の研究を遂行する機会およびご指導、ご鞭撻を賜りました東京大学消化器内科教授 小俣政男先生に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、有意義な助言、ご指導を頂いた伊佐山浩通先生、中井陽介先生、多田稔先生、川邊隆夫先生に深く感謝致します。

## 9. 参考文献

1. がんの統計 2007 年度版. 財団法人がん研究振興財団.  
<http://www.fpcr.or.jp/publication/statistics.html>.
2. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, Linne T, Svensson C: Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.
3. Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG: Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984;54:965-969.
4. Takada T, Kato H, Matsushiro T, Nimura Y, Nagakawa T, Nakayama T: Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* 1994;51:396-400.
5. Taal BG, Audisio RA, Bleiberg H, Blijham GH, Neijt JP, Veenhof CH, Duez N, Sahmoud T: Phase II trial of mitomycin C (MMC) in advanced gallbladder and biliary tree carcinoma. An EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group Study. *Ann Oncol* 1993;4:607-609.
6. Okada S, Ishii H, Nose H, Yoshimori M, Okusaka T, Aoki K, Iwasaki M, Furuse J, Yoshino M: A phase II study of cisplatin in patients with biliary tract carcinoma.

Oncology 1994;51:515–517.

7. Castro MP: Efficacy of gemcitabine in the treatment of patients with gallbladder carcinoma: a case report. *Cancer* 1998;82:639–641.
8. Mezger J, Sauerbruch T, Ko Y, Wolter H, Funk C, Glasmacher A: Phase II Study with Gemcitabine in Gallbladder and Biliary Tract Carcinomas. *Onkologie* 1998;21:232–234.
9. Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, Orlandi L, Yanez M, Gamargo C, Ahumada M: A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12:1403–1406.
10. Lin MH, Chen JS, Chen HH, Su WC: A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. *Chemotherapy* 2003;49:154–158.
11. Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, Rudolph S, Fahlke J, Ridwelski K: Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 2002;20:351–356.
12. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Siu LL, Pond GR, Moore MJ: Gemcitabine concurrent with continuous infusional 5-fluorouracil in advanced biliary cancers: a review of the Princess Margaret Hospital experience. *Ann Oncol* 2004;15:770–774.

13. Hsu C, Shen YC, Yang CH, Yeh KH, Lu YS, Hsu CH, Liu HT, Li CC, Chen JS, Wu CY, Cheng AL: Weekly gemcitabine plus 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil/leucovorin for locally advanced or metastatic carcinoma of the biliary tract. *Br J Cancer* 2004;90:1715–1719.
14. Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR, Burgart L, Cera PJ, Flynn PJ, Finch TR, Levitt R, Windschitl HE, Knost JA, Tschetter LK: Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 2005;103:111–118.
15. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, Selle F, Paye F, Hannoun L, Houry S, Gayet B, Lotz JP, de Gramont A, Louvet C: Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15:1339–1343.
16. Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK, Fuloria J, Shukla VK, Gupta S, Awasthy BS: A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1516–1520.
17. Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, Moonprakan S: Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005;16:279–281.

18. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E, Nematollahi M, Pond GR, Zhang J, Moore MJ: Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2332–2338.
19. Cho JY, Paik YH, Chang YS, Lee SJ, Lee DK, Song SY, Chung JB, Park MS, Yu JS, Yoon DS: Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 2005;104:2753–2758.
20. Jones DV, Jr., Lozano R, Hoque A, Markowitz A, Patt YZ: Phase II study of paclitaxel therapy for unresectable biliary tree carcinomas. *J Clin Oncol* 1996;14:2306–2310.
21. Pazdur R, Royce ME, Rodriguez GI, Rinaldi DA, Patt YZ, Hoff PM, Burris HA: Phase II trial of docetaxel for cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1999;22:78–81.
22. Alberts SR, Fishkin PA, Burgart LJ, Cera PJ, Mahoney MR, Morton RF, Johnson PA, Nair S, Goldberg RM: CPT-11 for bile-duct and gallbladder carcinoma: a phase II North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study. *Int J Gastrointest Cancer* 2002;32:107–114.
23. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, Nooka AK, Lozano RD, Curley SA, Vauthey JN, Ellis LM, Schnirer, II, Wolff RA, Charnsangavej C, Brown TD: Oral capecitabine for

the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004;101:578–586.

24. Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Furuse J, Ishii H: A phase II trial of Uracil-tegafur (UFT) in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:439–443.
25. Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C: Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2004;91:1769–1774.
26. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Yoshida H, Tada M, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M: Polyurethane-covered metal stent for management of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2002;55:366–370.
27. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Nakai Y, Yamamoto N, Tada M, Yoshida H, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M: A prospective randomised study of “covered” versus “uncovered” diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004;53:729–734.
28. Nakai Y, Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Toda N, Sasahira N, Yamamoto N, Hirano K, Tada M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: Efficacy and safety of the covered Wallstent in patients with distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2005;62:742–748.

29. Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, Tsujino T, Sasahira N, Yamamoto N, Arizumi T, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Sasaki T, Hirano K, Toda N, Komatsu Y, Tada M, Yoshida H, Omata M: Cholecystitis after metallic stent placement in patients with malignant distal biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1148–1153.
30. Togawa O, Kawabe T, Isayama H, Nakai Y, Sasaki T, Arizumi T, Matsubara S, Ito Y, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Toda N, Tada M, Yoshida H, Omata M: Management of occluded uncovered metallic stents in patients with malignant distal biliary obstructions using covered metallic stents. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:546–549.
31. Simon R: Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989;10:1–10.
32. Kornek GV, Schuell B, Laengle F, Gruenberger T, Penz M, Karall K, Depisch D, Lang F, Scheithauer W: Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004;15:478–483.
33. Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL, Gress TM, Jeziorski K, Rougier P, Wagener T, Anak O, Baron B, Nordlinger B: A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with

- advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial. *Eur J Cancer* 2005;41:398–403.
34. Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, Hill ME, Smith D, Daniel F, Ross PJ, Oates J, Norman AR: Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1650–1654.
35. Valle JW WH, Johnson, et al.: Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CC) and other biliary tract tumors: A multicenter, randomized, phase II (the UK ABC-01) study. *Am Soc Clin Oncol 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium, abstr#98 2006.*
36. Eckel F, Schmid RM: Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96:896–902.
37. Furuse J, Okusaka T, Boku N, Ohkawa S, Sawaki A, Masumoto T, Funakoshi A: S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:849–855.
38. Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, Ohkawa S, Saito S, Saito H, Tsuyuguchi T: Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57:647–653.

39. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, Donehower RC, Fitch T, Picus J, Erlichman C: Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3069–3074.
40. Paule B, Herelle MO, Rage E, Ducreux M, Adam R, Guettier C, Bralet MP: Cetuximab plus gemcitabine–oxaliplatin (GEMOX) in patients with refractory advanced intrahepatic cholangiocarcinomas. *Oncology* 2007;72:105–110.