

当院における膵癌診療の現況 ～膵癌化学療法の文献的考察を加えて～

市立室蘭総合病院 消化器科

齊藤 真由子 金戸 宏 行

村上 佳世 小野寺 馨

鈴木 英章 佐藤 修司

石井 卓 清水 晴夫

坂本 裕史 近藤 哲夫

市立室蘭総合病院 外科

佐々木 賢一 渋谷 均

要 旨

市立室蘭総合病院における膵癌診療の現況について、retrospective に調査し、その治療成績を検討した。対象は 2001 年 1 月から 2007 年 9 月までに診断・治療した膵癌 92 例（術後再発例を含む）とし、背景因子、初回治療とその後の経過、遠隔成績等について検証した。全対象 92 例の背景は、男性/女性：59/33 例、平均年齢 69.6 歳、初診時 PS (performance status) 0-1/2/3/4；68/17/5/2 例、stage I / II / III / IV A / IV B：4/2/7/23/56 例であった。初回治療は、手術（切除/姑息/単開腹）/放射線化学療法/化学療法/BSC (Best Supportive Care)：34 (14/17/3)/3/22/33 例であり、全経過中、なんらかの抗腫瘍治療を行った、抗腫瘍治療群は 55 例、BSC のみの群は 37 例であった。全例における生存期間中央値 (MST: Median Survival Time) は 259 日、1 年生存率 38.4%、2 年生存率 10.4%、5 年生存率 8.7% であり、抗腫瘍治療群/BSC 群では、MST 338/129 日、1 年生存率 38.4/24.3%、2 年生存率 19.2/-%、5 年生存率 8.0/-% であった。独立した予後予測因子は、多変量解析にて、初診時の PS、Stage、抗腫瘍治療の有無があげられた。また、化学療法群での検討では、Gemcitabine (GEM) 投与群 35 例の TTP (time to progression) 中央値は 88 日、GEM 開始後の MST は 216 日であった。また、GEM 投与後に S-1 を投与した 7 例については、TTP 中央値は 69 日、S-1 開始後 MST は 144 日であった。

キーワード

膵癌、治療成績、化学療法

緒 言

膵癌に対する唯一の根治治療は、切除であるが、切除率は 20% 程度と低く、根治切除後もほとんどが再発し、切除術後もなお 5 年生存率は 10 数% と低い。一方で、膵癌の大多数を占める進行癌に対する効果的な化学療法は少なく、予後の改善を目指して多くの臨床試験が行われている。膵癌の化学療法は、1990 年代前半までは、5-FU が主に使用されていたが、1997 年に、GEM が、5-FU との無作為化比較試験 (RCT) で、奏効率 5.4% と低率であったが、症状緩和効果が 23.8% と有意に高率で、MST も 5.7 ヶ月と有意に優れていたことが報告され¹⁾、それ以後、GEM を中心とした化学療法が、標準治療として広く

用いられるようになった。本邦でも、膵癌に対する GEM の保険適応が 2001 年 4 月に承認され、膵癌診療ガイドラインでは、進行膵癌に対する標準的一次療法薬として推奨されている (推奨度 A)²⁾。さらに、近年、胃癌や頭頸部癌に効果を有する、経口フッ化ピリミジン製剤の S-1 の治験が進行膵癌に対して行われ、21.1-37.5% と良好な奏効率が得られたことを受け^{3,4)}、2006 年 8 月には、膵癌に対する S-1 の保険適応が承認された。また、進行膵癌患者に対し、GEM と S-1 を併用した、第 II 相試験において、奏効率 44%、無増悪生存期間 (PFS: progression free survival) 5.9 ヶ月、1 年生存率 33% と良好な成績を示したことから⁵⁾、現在、GEM 単剤 vs. S-1 単剤 vs. GEM+S-1 の RCT (GEST study) が、第 III 相試験とし

て進行中である。

しかし、様々な臨床試験における治療成績は、厳しい選択基準により選ばれた患者におけるものであり、当施設のような、地域実地臨床において多く経験する、performance status (PS) 不良例、高齢者、主要臓器障害例などは除外されたものである。今回我々は、市立室蘭総合病院における膵癌診療について、retrospective に調査し、全例、および、化学療法群での治療成績を検討し、予後予測因子を解析した。

対象・方法

2001年1月から2007年9月までに市立室蘭総合病院で診断、治療した、術後再発例を含む膵癌92例を対象とした。診療録より患者背景〔年齢、性別、performance status(PS)、癌の部位、stage〕、初回治療とその後の経過を調査し、遠隔成績等について検証した。最終評価日は、2007年9月30日とした。TTP、および、生存率はKaplan-Meier法を用いて解析し、予後予測因子の同定には、Cox proportional hazard法を用いた。有意差の検定にはLogrank法、2群間の検定には χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

全対象92例の患者背景は、男性/女性：59/33例、平均年齢69.6歳、初診時PSは0-1/2/3/4；68/17/5/2例、癌の部位は頭部/体尾部：39/53例、stage I / II / III / IV A / IV B：4/2/7/23/56例であった。初回治療は、手術(切除/姑息/単開腹)/放射線化学療法/化学療法/BSC：34 (14/17/3)/3/22/33例であり、姑息術と単開腹術の20例中、4例はその後BSCとなったため、全経過において、なんらかの抗腫瘍治療が施行された群が55例(59.8%)、

BSCのみの群が37例(40.2%)であった(表1)。全例における観察期間中央値は238.5日、MST 259日、1年生存率38.4%、2年生存率10.4%、5年生存率8.7%であった(図1)。生命予後に寄与する因子として、単変量解析においては、年齢、PS、Stage、抗腫瘍治療の有無があげられ、その4項目について多変量解析を行ったところ、最終的に、PS、Stage、抗腫瘍治療の有無が、独立した予後予測因子としてあげられた(表2)。抗腫瘍治療群とBSC群の比較では、MSTは抗腫瘍治療群が338日、BSC群が129日であり、抗腫瘍治療群の1年、2年、5年生存率は38.4、19.2、8.0%であったのに対し、BSC群では1年生存率が24.3%であったが、2年以上の生存例はなかった(図2)。しかし、抗腫瘍治療群とBSC群の背景因子を比較すると、BSC群のほうが高齢者、PS不良例が多いなど、背景にはやや差があった(表3)。

化学療法施行群での検討も行った。全例において、初

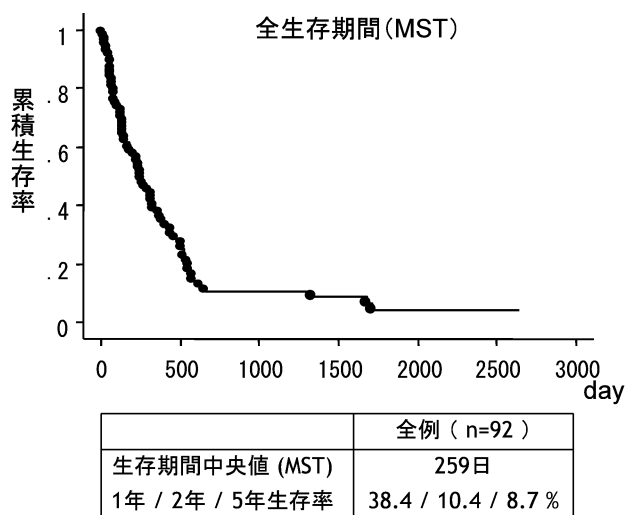


図1 全例におけるMST、生存率

表1 対象例の患者背景と治療経過

年齢	平均値(範囲)	69.6(46-94)
性別	男/女	59/33(64.1/35.9%)
初診時PS (ECOG)	0-1/2 3/4	68/17(73.9/18.5%) 5/2(5.4/2.2%)
部位	頭部/体尾部	39/53(42.4/57.6%)
Stage	I / II / III IV A / IV B	4/2/7(4.3/2.2/7.6%) 23/56(25.0/60.9%)
初回治療	手術〔切除/姑息/単開腹〕	34(14/17/3) (36.9%(15.2/18.5/3.3%))
	放射線化学療法	3(3.3%)
	化学療法	22(23.9%)
	BSC	33(35.9%)
全経過治療	抗腫瘍治療	55(59.8%)
	BSC	37(40.2%)

略字. ECOG ; Eastern Cooperative Oncology Group, PS ; Performance Status

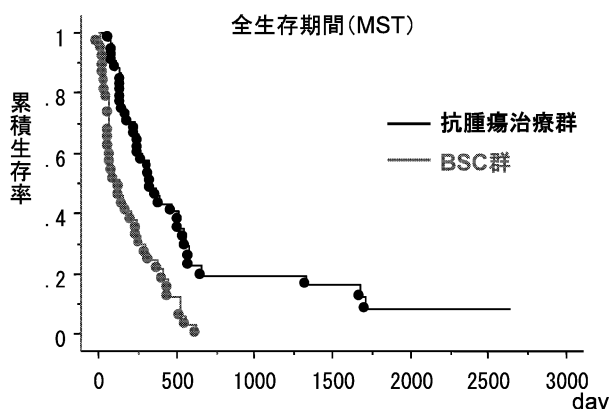
表2 単変量解析、多変量解析による予後予測因子

	単変量解析	多変量解析		
	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
性別	0.2533			
年齢	0.0099	0.995	0.97-1.02	0.7080
ECOG PS	<0.0001	1.52	1.14-2.04	0.0046
部位	0.1222			
Stage	<0.0001	2.87	1.85-4.45	<0.0001
抗腫瘍治療の有無	<0.0001	5.00	0.10-0.43	<0.0001

表3 抗腫瘍治療群とBSC群の患者背景

		抗腫瘍治療群 (n=55)	BSC群 (n=37)	<i>P</i>
年齢	平均値(範囲)	64.3(46-85)	77.3(49-94)	<0.0001
性別	男/女	37/18	22/15	N.S.
初診時 PS	0-1/2	50/5	18/12	<0.0001
	3/4	0/0	5/2	
部位	頭部/体尾部	20/35	19/18	N.S.
Stage	I/II/III	2/2/4	2/0/3	0.045
	IV A/IV B	8/39	15/17	

略字, N.S.; not significant



	抗腫瘍治療群	BSC群
生存期間中央値(MST)	338日	129日
1年/2年/5年生存率	38.4 / 19.2 / 8.0 %	24.3 / - / - %

図2 抗腫瘍治療群とBSC群のMST、生存率

回治療、または術後再発や姑息術、単開腹術後の治療として、全身化学療法を施行した42例を化学療法群とし、そのうちGEM以外の抗がん剤を投与した2例と、GEM療法が1クール(計3回投与)未満であった5例を除外した35例をGEM群として、今回の検討対象とした。患者背景は、PS 0-1が29例(82.9%)で、Stage IV Bが33例(94.2%)と大多数を占めた。初回治療のレジメンはGEM単剤が31例(88.6%)、GEM+5FUが3例(8.6%)、GEM+UFTが1例(2.8%)であった(表4)。観察期間中央値は155日、投与回数中央値は6回、総投与量中央値は7800mg、治療の奏効率(RR: CR+PR)

は5.7%、病勢制御率(CR+PR+SD)は60.0%であった。TTP中央値は78日、GEM治療開始後のMSTは216日であった(表5、図3)。また、GEM投与後にS-1を投与した7例についても検討した。PSは0-1が6例(85.7%)、2が1例(14.3%)、レジメンはS-1単剤が6例(85.7%)、GEM+S-1が1例(14.3%)であった(表4)。治療の奏効率は14.3%、病勢制御率は85.7%であった。TTP中央値は69日、S-1治療開始後のMSTは144日であった(表5、図3)。

考 察

市立室蘭総合病院において、2001年1月から2007年9月までの約6年半の間に、術後再発を含めた膀胱癌を92例経験した。全症例におけるMSTは259日(8.6ヶ月)であった。日本膀胱学会(JPS)による膀胱癌登録報告2007では、これまでの登録を総括して、1980年代、1990年代、2001-2004年の3期に分けて、生存率の推移を公表しているが、これによると、1980年代はMST5.2ヶ月、1990年代は6.5ヶ月、2001-2004年では10.2ヶ月と報告されている⁹⁾。当院での成績はMST8.6ヶ月と、2001年以降の全国膀胱癌登録報告よりやや劣る結果ではあったが、その大きな理由として、全国の膀胱癌登録例と比較して、当院では、80歳以上の高齢者が22.8%と高率であることがあげられ(全国登録では3.6%)、その結果、BSCとなる症例が多かったためと考えられる。本邦の膀胱癌患者の生存率が少しずつ改善している理由は、一つには、近年、

表4 GEM群、S-1群の患者背景

	GEM群 (n=35)	S-1群 (n=7)
治療開始時年齢 平均値 (範囲)	65 (46-85)	62.9 (47-81)
性別 男/女	25/10 (71.4/28.6%)	5/2 (71.4/28.6%)
治療開始時 PS 0-1/2 3/4	29/5 (82.9/14.3%) 1/0 (2.8/0%)	6/1 (85.7/14.3%) 0/0 (0/0%)
Stage I/II/III IV A/IV B	1/0/0 (2.9/0/0%) 1/33 (2.9/94.2%)	0/0/0 (0/0/0%) 1/6 (14.3/85.7%)
初回治療レジメン	GEM 31 (88.6%) GEM+5FU 3 (8.6%) GEM+UFT 1 (2.8%)	S-1 6 (85.7%) GEM+S-1 1 (14.3%)

表5 GEM群、S-1群の結果

	GEM群 (n=35)	S-1群 (n=7)
観察期間中央値	155日	144日
投与回数 (日数) 中央値	6回 (3-38回)	56日 (28-168日)
総投与量中央値	7800 mg (2000-54400 mg)	5220 mg (2800-13440 mg)
治療効果 CR	0 (0%)	0 (0%)
PR	2 (5.7%)	1 (14.3%)
SD	19 (54.3%)	5 (71.4%)
PD	14 (40.0%)	1 (14.3%)
奏効率 (RR=CR+PR)	5.7%	14.3%
病勢制御率 (CR+PR+SD)	60.0%	85.7%
TTP	78日	69日
治療開始後 MST	216日	144日

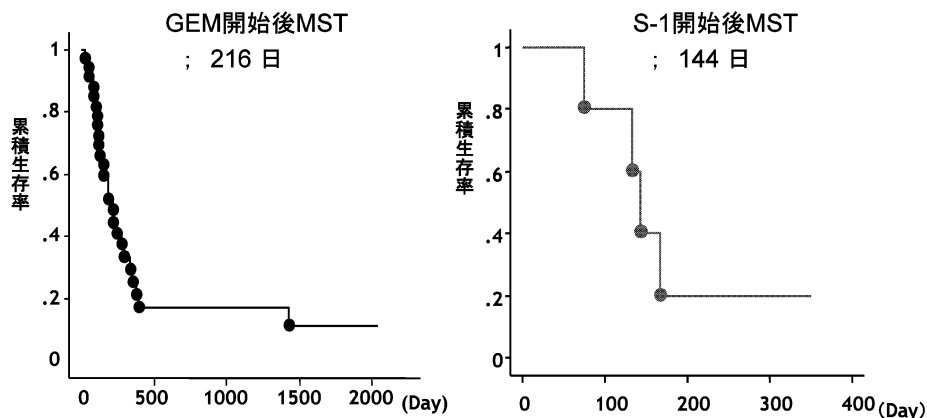


図3 GEM群とS-1群の治療開始後MST

膵癌の治療成績に関するエビデンスがそろいつつあり、進行度に応じて適切な治療が選択されるようになってきたことが考えられるが、もう一つには、2001年に保険適応となったGEM、2006年に保険適応となったS-1をはじめとする化学療法の展開があげられる。

当院では現在、切除不能進行膵癌、あるいは、術後再発の膵癌に対する化学療法としては、GEM単剤療法を

標準治療としており、その基本レジメンは、1000 mg/m²、30分点滴投与、週1回、3投1休の4週を1コースとした、標準的方法としている。我々の検討では、GEMの奏効率は5.7%、MSTは216日(7.2ヶ月)であった。各国の報告をみても、GEM単剤治療の奏効率は10%前後、MSTは6-7ヶ月程度であり、我々の成績は既存の報告とほぼ同等のものと考えられた。GEMの出現以降、膵

癌の生存率は大幅に延長し、GEMの膵癌治療への貢献は非常に大きいものがあるが、その効果は決して満足のいく成績ではなく、現在、世界中で多くの全身化学療法臨床試験が行われている。これまでいくつかのGEM vs. 抗癌剤単剤治療のRCTが行われたが(表6)、無増悪生存期間はいずれもGEM群のほうが優れており、GEMを上回る治療効果は見出せていない^{1,7-9)}。一方で、GEMは副作用が比較的少なく、他の薬剤と併用しやすいことから、GEMを中心とした併用治療も多数報告されている。2007年のASCO (American Society of Clinical Oncology)で、Heinemannらは、15のRCT、4465症例のメタアナリシスの検討を報告しているが¹⁰⁾、この発表で、GEM単剤とGEM+殺細胞性抗癌剤の併用群の比較検討において、GEM+プラチナ製剤群^{11,12,13,14)}、GEM+フッ化ピリミジン製剤群^{15,16,17)}が生存率(OS)を改善することが示された。ただし、併用化学療法群に有益性が認められたのは、PS0の全身状態が良好な症例のみで、PS1以上の症例では、併用療法の恩恵は少なく、むしろGEM単剤治療を行うべきとの結果であった。

フッ化ピリミジン製剤については、経口の5-FUのプロドラッグである、capecitabineとGEMの併用に関して、2つのRCTが行われ、1つでは、MST7.4ヶ月 vs. 6.0か月(p値0.026)と、併用治療の延命効果が示されたが¹⁵⁾、もう一方では有意差が認められなかった¹⁶⁾。本邦では、前述のように、capecitabineと同じ、経口フッ化ピリミジン製剤であるS-1が、膵癌に対しても良好な成績を示し、2006年には膵癌に対して保険適応が承認された^{3,4,5)}。現在、GEMとS-1の併用療法(GS療法)が脚光をあび、単施設や、小規模グループから、良好な成績が多数報告されるほか、多施設共同比較試験(GEST study)が進行中である。初回治療にGS療法を導入した場合、二次治療に使用可能な薬剤がなくなる、という問題があるが、膵癌は進行が早く、二次治療としてS-1を導入できない例も多いため、最初から併用がよい、とい

う考え方もあり、S-1の投与方法や位置づけについては、現在進行中の大規模試験の結果を待つ必要がある。現状ではGEMとS-1の最適な投与方法が明らかではないため、当院では、二次治療の選択肢を残すため、基本治療方針を、一次治療をGEM単剤療法、二次治療をS-1単剤療法とし、場合によっては、その逆の、一次治療をS-1単剤療法、二次治療をGEM単剤療法としている。今回の検討では、S-1投与例は、全例が、前治療として、GEMを投与されており、GEM後にS-1を投与した症例は7例と、症例数は非常に少ないものの、奏効率14.3%、S-1開始後のMSTが144日(4.8ヶ月)と良好な成績であった。二次治療については、標準治療であるGEMが無効となった症例を対象とした、S-1療法の第II相試験で、奏効率15%、無増悪生存期間2.0ヶ月、全生存期間4.5ヶ月と報告されているが¹⁸⁾、我々の検討でもほぼ同等の成績であった。我々の検討では、独立した予後予測因子として、PS、Stage、抗腫瘍治療の有無があげられたが、今回、抗腫瘍治療それぞれについての細かい検討は行っていない。今後、S-1が使用可能になったことで、予後が改善したかなど、二次治療以降の検討も含めた追跡調査が必要と考える。

なお、癌化学療法において、分子標的治療薬の開発、進歩は目覚ましいものがあり、世界中で各癌腫において、分子標的治療薬の治験が進行中である。膵癌領域でも、第III相試験において、GEMとEGFR(epidermal growth factor receptor)を標的としたチロシンキナーゼ阻害剤であるerlotinibの併用の有効性が証明された¹⁹⁾。その後の試験では、大腸癌の領域で有効性が証明されているbevacizumab、cetuximabに関しては、ともにGEMとの併用で有効性を示すことができなかった^{20,21)}、VEGFR(vascular endothelial growth factor receptor)、血小板由来増殖因子受容体、c-Kit阻害作用を有するマルチターゲットの経口チロシンキナーゼ阻害剤であるaxitinibが、GEMとの併用の第II相試験で良

表6 進行膵癌に対する全身化学療法臨床試験 (GEM vs. 抗癌剤単剤治療 第III相試験)

治療法	患者数	奏効率(%)	p値	MST	p値	報告者、報告年
5-FU	63	0	NS	4.41	0.0025	Burris et al ¹⁾ 1997
GEM	63	5.4		5.65		
Marimastat 5 mg	104	3	NA	110日	0.163	Bramhall et al ⁷⁾ 2001
Marimastat 10 mg	105	3	NA	105日	0.045	
Marimastat 25 mg	105	3	NA	125日	0.78	
GEM	103	26		167日		
BAY12-9566	138	1	NA	3.74	<0.001	Moore et al ⁸⁾ 2003
GEM	139	5		6.59		
Exatecan	169	0.6	NA	151日	0.0993	Cheverton et al ⁹⁾ 2004
GEM	170	7.6		197日		

略字. NS ; not significant NA ; not available

表7 進行膵癌に対する全身化学療法の臨床試験 (GEM vs. GEMを中心とした多剤併用治療)

GEM+プラチナ製剤						
治療法	患者数	奏効率(%)	p値	MST(月)	p値	報告者、報告年
GEM+cisplatin	53	26.4	0.02	30週	0.48	Colucci et al ¹¹⁾
GEM	54	9.2		20週		2002
GEM+cisplatin	98	10.2	NS	7.5	0.15	Heinemann et al ¹²⁾
GEM	97	8.2		6.0		2006
FDR-GEM+oxaliplatin	157	26.8	0.04	9.0	0.13	Louvet et al ¹³⁾
GEM	156	17.3		7.1		2005
FDR-GEM+oxaliplatin	276	9	NA	5.9	0.016	Poplin et al ¹⁴⁾
FDR-GEM	277	10		6.0	0.05	2006
GEM	279	5		4.9		
GEM+フッ化ピリミジン製剤						
治療法	患者数	奏効率(%)	p値	MST(月)	p値	報告者、報告年
GEM+capecitabine	267	14.2	0.008	7.4	0.026	Cunningham et al ¹⁵⁾
GEM	266	7.1		6.0		2005
GEM+capecitabine	160	10.1	NA	8.4	0.314	Herrmann et al ¹⁶⁾
GEM	159	7.9		7.3		2005
GEM+5FU/LV	230	4.8	NA	5.85	0.6830	Riess et al ¹⁷⁾
GEM	236	7.2		6.2		2005
GEM+S-1	55	44.4	—	10.1	—	Ueno et al ⁵⁾ 2007
GEM+分子標的治療薬						
治療法	患者数	奏効率(%)	p値	MST(月)	p値	報告者、報告年
GEM+erlotinib	285	8.6	NA	6.24	0.038	Moore et al ¹⁹⁾
GEM	284	8.0		5.91		2007
GEM+bevacizumab	302	13.1	NA	5.7	0.40	Kindler et al ²⁰⁾
GEM	300	11.3		6.0		2007
GEM+cetuximab	316	12	NA	6.4	0.14	Riess et al ²¹⁾
GEM	326	14		5.9		2005
GEM+axitinib	69	7	NA	6.9	(HR; 0.71)	Spano et al ²²⁾
GEM	34	3		5.6		2008

略字. NS; not significant NA; not available FDR; fixed-dose-rate infusion

好な結果であった²²⁾。現在、本邦の施設も参加して、GEM vs. GEM+axitinibの国際共同第Ⅲ相試験が進行中であり、これらの結果が期待される。

本稿では、主に膵癌診療における全身化学療法について考察した。膵癌は難治性癌の代表であり、長期生存を目指して様々な試みがなされている。今回述べなかったが、術後補助化学療法の有効性も証明されつつあり、標準的に施行するべきと考えられている。また、非切除癌においては、閉塞性黄疸、消化管閉塞、腹水などの合併症のコントロールのための、interventional therapyが重要であるほか、疼痛管理などの緩和ケアも非常に重要であることを忘れてはならない。これらの知識、技術をあわせもったうえで、化学療法の知見を深め、いかに有効、かつ安全に化学療法を行うか、より適切な治療戦略のもと、膵癌診療にあたるべきと考える。

文 献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD: 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) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2006年版. 金原出版，東京，2006.
- 3) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C: An early phase II study of S-1 in

-
- patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 68: 171-178, 2005.
- 4) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, Boku N, Yamao N, Ohkawa S, Saito H: A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 23 (16S): 333s (abstr 4104), 2005.
 - 5) Ueno H, Furuse J, Yamano K, Funakoshi A, Boku N, Ohkawa S, Makimoto A, Sato T, Okusaka T: A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. Presented at 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium, 19 Jan 2007, Orlando, FL (abstr 148)
 - 6) 田中雅夫：膵癌登録報告 2007. 膵臓 22 : e1-e427, 2007.
 - 7) Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, Bowry C, Buckels JA; Marimastat Pancreatic Cancer Study Group: Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 19: 3447-3455, 2001.
 - 8) Moore MJ, Hamm J, Dancey J, Eisenberg PD, Dagenais M, Fields A, Hagan K, Greenberg B, Colwell B, Zee B, Tu D, Ottaway J, Humphrey R, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 21: 3296-3302, 2003.
 - 9) Cheverton P, Friess H, Andras C, Salek T, Geddes C, Bodoky G, Valle J, Humblet Y: Phase III results of exatecan (DX-8951f) versus gemcitabine (Gem) in chemotherapy-naïve patients with advanced pancreatic cancer (APC). *J Clin Oncol* 22 (14S): 314S (abstr 4005), 2004.
 - 10) Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C: Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 8: 82, 2008.
 - 11) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M: 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: 902-910, 2002.
 - 12) Heinemann V, Quetzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekeäs H, Rost A, Neuhaus H, Haag C, Clemens M, Heinrich B, Vehling-Kaiser U, Fuchs M, Fleckenstein D, Gesierich W, Uthgenannt D, Einsele H, Holstege A, Hinke A, Schalhorn A, Wilkowski R: Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 24: 3946-3952, 2006.
 - 13) Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taïeb J, Faroux R, Lepere C, de Gramont A; GERCOR; GISCAD: 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: 3509-3516, 2005.
 - 14) Poplin E, Levy DE, Berlin J, Rothenberg ML, O'Dwyer PJ, Cella D, Mitchell E, Alberts S, Benson III A: Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion [FDR]) versus gemcitabine + oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). *J Clin Oncol* 24 (18S): 180s (abstr 4004), 2006.
 - 15) Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* (abstr 617), 2005.
 - 16) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Saletti P, Bajetta E, Schueller J, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W: Gemcitabine (G) plus capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *J Clin Oncol* 23(16S): 310s (abstr 4010), 2005.
 - 17) Riess H, Helm A, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Moik M, Hammer C, Zippel K, Weigang-Köhler K, Stauch M, Oettle H: A randomised,
-

-
- prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 23(16S): 310s (abstr 4009), 2005.
- 18) 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* 63: 313-319, 2009.
- 19) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: 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.
- 20) Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Oraefo E, Schrag D, Hurwitz H, McLeod HL, Mulcahy MF, Schilsky RL, Goldberg RM, Cancer and Leukemia Group B: A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB). *J Clin Oncol* 25(18S): (abstr4508), 2007.
- 21) Philip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, Zalupski M, Lenz H, O'Reilly E, Wong R, Atkins J, Abruzzese J, Blanke C: Phase III study of gemcitabine [G] plus cetuximab [C] versus gemcitabine in patients [pts] with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [PC]: SWOG S0205 study. *J Clin Oncol* 25 (18S): (abstr4509), 2007.
- 22) Spano JP, Chodkiewicz C, Maurel J, Wong R, Wasan H, Barone C, Létourneau R, Bajetta E, Pithavala Y, Bycott P, Trask P, Liau K, Ricart AD, Kim S, Rixe O: Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study. *Lancet* 371: 2101-2108, 2008.