

学位論文の要旨

Liposomal irinotecan plus fluorouracil/leucovorin in older  
patients with advanced pancreatic cancer: a single-center  
retrospective study

(高齢進行膵癌患者に対するナノリポソーム型イリノテカン+フル  
オロウラシル/ロイコボリン使用例の単施設後ろ向き研究)

September, 2024  
(2024年9月)

Shuhei Nagashima  
長島 周平

Gastroenterology  
Yokohama City University Graduate School of Medicine  
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器内科学

(Doctoral Supervisor: Shin Maeda, Professor)  
(指導教員: 前田慎 教授)

## 学位論文の要旨

Liposomal irinotecan plus fluorouracil/leucovorin in older patients with advanced pancreatic cancer: a single-center retrospective study

(高齢進行膵癌患者に対するナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリン使用例の単施設後ろ向き研究)

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10147-023-02432-9>

### 1. 序論

膵管腺癌患者を対象とした国際共同第3相 NAPOLI-1 試験では、ゲムシタビンによる治療後にナノリポソーム型イリノテカンと 5-フルオロウラシル/ロイコボリン（ナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリン）を併用することで、フルオロウラシル/ロイコボリン投与と比較して全生存期間の延長が示された (Wang-Gillam et al., 2016). しかしながら、高齢患者におけるこのレジメンの有効性及び安全性は十分に研究されていない。また非リポソーム化イリノテカン治療歴がある患者のナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリン投与に対し有効性のエビデンスは確立されていない。

### 2. 対象・方法

2020年6月から2021年1月の間に、神奈川県立がんセンターにて病理学的に膵管腺癌とした115人を対象に単一施設後ろ向き研究を実施した。患者は局所進行または転移性膵腺癌に対するGEMベースのレジメンを1つ以上受けた既往があり、ナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリンを受けた患者を対象とした。70歳、75歳をカットオフとし、ナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリンの治療効果を70歳

と 75 歳をカットオフとする高齢患者と若年者の間で有効性、安全性の検討を行った。また非リポソーム化イリノテカン投与既往のある患者に対するナノリポソーム型イリノテカン＋フルオロウラシル/ロイコボリンの有効性についても検討を行った。

本研究とそのプロトコールは、神奈川がんセンター研究倫理審査委員会（承認番号：2021 疫-36）によって承認された。

### 3. 結果

115 例中、70 歳以上は 54 例（47.0%）、75 歳以上は 24 例（20.9%）であった。コホート全体の全生存期間中央値および無増悪生存期間は、それぞれ 8.5 ヶ月および 3.6 ヶ月であった。70 年（それぞれ  $P=0.90$  および  $0.99$ ）および 75 年（それぞれ  $P=0.90$  および  $0.76$ ）のカットオフ値を用いたところ、全生存期間および無増悪生存期間ハザード比に有意差は認められなかった。また、70 歳以上 70 歳未満の患者と 75 歳以上 75 歳未満の患者との間で、投与に関連する有害事象の発現率に有意差は認められなかった。血液毒性以外に Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。

非リポソームイリノテカン投与既往は明らかな予後因子とはなり得なかった。投与歴のある患者と投与歴のない患者の相関を検討したが、明らかな有意差はなく、非リポソーム化イリノテカン治療歴があっても有効性があることを確認した。

### 4. 考察

本研究では 70 歳、75 歳をカットオフとしたが、全生存期間、無増悪生存では NAPOLI-1 試験の事後解析とほぼ同等の結果が得られた (Macarulla et al., 2019)。また安全性の面では若年患者とほぼ同等の結果が得られており、非常に重要な知見であった。高齢患者では若年患者と同等の治療効果を得るために、適切な投与量、投与回数を検討することが必要である。本試験で高齢者と若年者が同等の結果が得られた理由として、ナノリポソーム型イリノテカンの分子特性が正常な臓器よりもむしろ腫瘍に分布することで有害事象が減少した可能性、初回より積極的に減量を行うことで有害事象を減少させることが出来た可能性がある。

高齢者は若年者と比して身体的、精神的、社会的機能が化学療法適応の適応、治療選択に大きく関わるが、客観的指標の確立には至っていないため、今後の更なる研究、社会実装の必要性がある。

年齢が予後因子になり得るか検討を行ったが明らかな予後因子とはならなかった。これは

前述のように早期減量や、無理のない延期などの対応を行うことで重大な有害事象を防ぐことが出来たことが一つの要因となる。今までに切除不能膵癌に対する予後因子の検討は多数なされてきたが、本研究でも同様にperformance status良好例, Alb高値, CA19-9低値, CRP低値例では良好な予後を認めた。非リポソーム化イリノテカン使用後の症例の検討も行ったが明らかな予後因子ではなかった。これは薬剤特性が影響している可能性が高いが今後より詳細な研究の必要性がある。

改善点としては高齢患者数が十分でなかったこと、後ろ向き試験のため、高齢者でperformance status良好例がよいなどのバイアスの受けた可能性があること、軽微な有害事象が検出されていない可能性などが挙げられる。高齢者に対する化学療法の検討例は多いとは言えないため今後の更なる研究が望まれる (Kobayashi et al., 2022)。

## 5. 結語

70 歳以上の膵管腺癌患者に対するゲムシタビン投与後のナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリンの有効性および安全性は、若年患者と比較して有意差はないと考えられた。また非リポソーム化イリノテカン投与既往のある患者に対するナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリン投与は有効であった。対象患者数も限られていたため今後の更なる検討が望まれる。

## 引用文献

Kobayashi, S., Suzuki, M., Ueno, M, et al. (2022), Comparing the Efficacy and Safety of Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel versus Gemcitabine Alone in Older Adults with Unresectable Pancreatic Cancer. *Oncologist*, 27, 774-82.

Macarulla, T., Blanc, J.F., Wang-Gillam, A., et al. (2019), Liposomal irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in older patients with metastatic pancreatic cancer - A subgroup analysis of the pivotal NAPOLI-1 trial. *J Geriatr Oncol*, 10, 427-435.

Wang-Gillam, A., Li, C.P., Bodoky, G., et al (2016), Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 387, 545-557.

## 論文目録

## I 主論文

Liposomal irinotecan plus fluorouracil/leucovorin in older patients with advanced pancreatic cancer: a single-center retrospective study

Nagashima, S., Kobayashi, S., Tsunoda, S., Yamachika, Y., Tozuka, Y., Fukushima, T., Morimoto, M., Ueno, M., Furuse, J., Maeda, S.

雑誌名 : *Int J Clin Oncol.* Vol.29, No.2, Page 188-194, 2024

## II 副論文

なし

## III 参考論文

Sarcopenia: Prognostic Value for Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients Treated With Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel

Asama, H., Ueno, M., Kobayashi S., Fukushima, T., Kawano, K., Sano, Y., Tanaka S., Nagashima, S., Morimoto, M., Ohira, H., Maeda, S.

*Pancreas* Vol.51, No.2, Page 148-152, 2022

Modified FOLFIRINOX versus sequential chemotherapy (FOLFIRI/FOLFOX) as a second-line treatment regimen for unresectable pancreatic cancer: A real-world analysis

Tezuka, S., Ueno, M., Oishi, R., Nagashima, S., Sano, Y., Kawano, K., Tanaka, S., Fukushima, T., Asama, H., Konno, N., Kobayashi, S., Morimoto, M., Maeda, S.

*Cancer Med* Vol.11, No.4, Page 1088-1098, 2022

Nal-IRI/5-FU/LV versus modified FOLFIRINOX and FOLFIRI as second-line chemotherapy for unresectable pancreatic cancer: A single center retrospective study

Tezuka, S., Ueno, M., Kobayashi, S., Hamaguchi, T., Yamachika, Y., Oishi, R., Nagashima, S., Fukushima, T., Morimoto, M., Maeda, S.

*Pancreatology* Vol.22 No.6 Page 789–796, 2022

FOLFOX regimen after failure of fluorouracil and leucovorin plus nanoliposomal-irinotecan therapy for advanced pancreatic cancer: a retrospective observational study

Kobayashi, S., Tezuka, S., Yamachika, Y., Tsunoda, S., Nagashima, S., Tozuka, Y., Fukushima, T., Morimoto, M., Ueno, M., Furuse, J., Maeda, S.

*BMC Cancer* Vol.23 No.177, 2023