CQ 4-1 局所進行切除不能膵癌に対して推奨される一次治療は何か？

【推奨】

局所進行切除不能膵癌に対する一次治療としては、化学放射線療法または化学療法単独による治療が推奨される（グレード A）（化学放射線療法、化学療法の具体的な治療レジメンは、CQ 4-2、CQ 5-2において推奨する）。

【エビデンス】

切除は困難であるが遠隔転移を認めない局所進行切除不能膵癌を対象とした放射線療法単独、化学放射線療法、化学療法単独に関するランダム化比較試験としては、古くは 1988 年までに報告された 4 つの試験^{1) -4)}と、実際の登録が 1980 年代（発表は 2005 年）に行われた 1 つの試験⁵⁾の、計 5 つの試験がある。その後 14 年間ランダム化比較試験の報告はなかったが、2002 年以降に化学放射線療法、化学療法単独、支持療法に関する 4 つのランダム化比較試験が報告された^{6) -9)}。それらのランダム化比較試験の結果をまとめ（表 1）、局所進行切除不能膵癌に対して推奨される一次治療について検討した。

1) 化学放射線療法と放射線療法単独の比較（3 つのランダム化比較試験）。

米国の Moertel らは、局所進行切除不能消化器癌 187 例（膵癌 64 例）に対して 5-FU 併用化学放射線療法群と放射線療法単独群（プラセボとして生理食塩水を点滴）とに分ける二重盲検によるランダム化比較試験を施行し、化学放射線療法群の生存期間が放射線療法単独に比し有意に良好であることを 1969 年に報告している（生存期間中央値は化学放射線療法群が 10.4 ヶ月、放射線療法単独群が 6.3 ヶ月）¹⁾（レベル II）。その後、米国の Gastrointestinal tumor study group (GITSG) は、局所進行切除不能膵癌に対して 5-FU 併用化学放射線療法群（40 Gy 群、60 Gy 群）と放射線療法単独群とに割り付けるランダム化比較試験を施行し、化学放射線療法群の生存期間が有意に良好であることを 1981 年に報告した（生存期間中央値は 40 Gy の化学放射線療法群が 10.6 カ月、60 Gy の化学放射線療法群が 10.1 カ月、放射線療法単独群が 5.7 カ月）²⁾（レベル II）。一方、米国の Eastern cooperative oncology group (ECOG) は、局所進行切除不能膵癌 104 例に対して 5-FU とマイトマイシン C (MMC) 併用化学放射線療法群と放射線療法単独群とに割り付けるランダム化比較試験を実施し（登録期間は 1983 年から 1989 年）、両群間には生存期間の差がなかったことを 2005 年に報告した（生存期間中央値は化学放射線療法群が 8.4 カ月、放射線療法単独群が 7.1 カ月）⁵⁾（レベル II）。この試験の化学放射線療法群では 5-FU と MMC による 2 剤の抗癌剤併用のために有害事象の発現割合が有意に高く（ $p=0.0002$ ）、これが生存期間の向上に結び付かなかった可能性がある。

以上から、化学放射線療法の生存期間は放射線療法単独に比し有意に良好と考えられる。

2) 化学放射線療法と支持療法の比較（1 つのランダム化比較試験）

日本の shinchi らは、局所進行切除不能膵癌 31 例に対して 5-FU 併用化学放射線療法群と無治療群とに割り付けるランダム化比較試験を施行し、化学放射線療法群の生存期間が有意に良好であることを 2002 年に報告している（生存期間中央値は化学放射線療法群が 13.2 カ月、無治療群が 6.4 カ月）⁶⁾（レベル II）。有害事象に関して、化学放射線療法群の grade3 の割合は 6.3%であった。

3) 化学放射線療法と化学療法単独の比較（4つのランダム化比較試験）

米国の ECOG は、局所進行切除不能膵癌 91 例に対して 5-FU 併用化学放射線療法群と 5-FU による化学療法単独群とに割り付けるランダム化比較試験を施行し、両群間には明らかな差がないことを 1985 年に報告している（生存期間中央値は化学放射線療法群が 8.3 カ月、化学療法単独群が 8.2 カ月）³⁾（レベル II）。この試験では放射線の総線量が 40 Gy と少ないという指摘がある。一方、米国の GITSG は、局所進行切除不能膵癌 43 例に対して 5-FU 併用化学放射線療法群と streptozotocin、MMC、5-FU による化学療法単独群とに割り付けるランダム化比較試験を施行し、化学放射線療法群の生存期間が有意に良好であることを 1988 年に報告した（生存期間中央値は化学放射線療法群が 10.5 カ月、化学療法単独癌が 8.0 カ月）⁴⁾（レベル II）。

近年、化学放射線療法とゲムシタビン塩酸塩による化学療法単独の 2 つのランダム化比較試験が報告されている。1 つはフランスの Fédération Francophone de Cancérologie Digestive/Société Francophone de Radiothérapie Oncologique (FFCD/SFRO) が局所進行切除不能膵癌 119 例に対して 5-FU とシスプラチン併用化学放射線療法群とゲムシタビン塩酸塩による化学療法単独群とに割り付けるランダム化試験を実施し、化学療法単独群の生存期間が有意に良好であることを 2008 年に報告している（生存期間中央値は化学放射線療法群が 8.6 カ月、化学療法単独群が 13.0 カ月）⁸⁾（レベル II）。有害事象に関して、grade3/4 の割合は一次療法中と維持療法中のどちらも化学放射線療法群で有意に高かった（一次療法中、維持化学療法中で各々、化学放射線療法群が 65.5%、78.1%、化学療法単独群が 40.0%、40.0%）。この試験の化学放射線療法群の生存期間が従来の報告よりも不良な理由として、5-FU とシスプラチン併用のために有害事象が強く、維持化学療法のゲムシタビン塩酸塩の投与回数と総投与量が有意に低かったことが関係していると考えられている。一方、米国の ECOG は局所進行切除不能膵癌 71 例に対してゲムシタビン塩酸塩併用化学放射線療法群とゲムシタビン塩酸塩による化学療法単独群とに割り付けるランダム化比較試験を実施し、化学放射線療法群の生存期間が有意に良好であることを 2011 年に報告している（生存期間中央値は化学放射線療法群が 11.1 カ月、化学療法単独群が 9.2 カ月）⁹⁾（レベル II）。有害事象に関して、grade4/5 の割合は化学放射線療法群で高かったが（化学放射線療法群が 41%、化学療法単独群が 9%）、grade3/4 の割合は両群で差はなかった（化学放射線療法群が 77%、化学療法単独群が 79%）。これら 2 つの試験は登録集積が遅く、途中で試験が終了しているため、試験の質に対する疑問が呈されている。

以上から、現時点で化学放射線療法と化学療法単独の優位性を結論付けることはでき

ない。

以上より局所進行切除不能膀胱癌に対しては、1)、2)で述べたように放射線療法単独または支持療法との比較からは化学放射線療法が推奨される。また3)で述べたように化学放射線療法と化学療法単独のランダム化比較試験は相反する結果であり、その優劣について一定のコンセンサスは得られていない。化学放射線療法と化学療法単独治療はすでに実地診療として広く浸透しており、安全性も高いことからどちらも一次治療として推奨されうると判断した。

表1 局所進行切除不能膀胱癌に対するランダム化比較試験

報告者 臨床試験グループ	報告年	化学放射線療法	放射線 療法	化学 療法	維持化 学療法	患者数	生存期間 中央値(月)	P 値
Moertel ¹⁾	1969	35-40 Gy+5-FU	—	—	—	32	10.4	<0.05
		—	40 Gy	—	—	32	6.3	
Moertel ²⁾ GITSG	1981	40 Gy+5-FU	—	—	5-FU	28	10.6	<0.01
		60 Gy+5-FU	—	—	5-FU	31	10.1	<0.01
		—	60 Gy	—	—	—	25	5.7
Klaassen ³⁾ ECOG	1985	40 Gy+5-FU	—	—	5-FU	47	8.3	n.s.
		—	—	5-FU	5-FU	44	8.2	
GITSG ⁴⁾	1988	54 Gy+5-FU	—	—	SMF	22	10.5	0.02
		—	—	SMF	SMF	21	8.0	
Cohen ⁵⁾ ECOG	2005	59.4 Gy+5-FU+MMC	—	—	—	55	8.4	0.16
		—	59.4 Gy	—	—	49	7.1	
Shinchi ⁶⁾	2002	50.4 Gy+5-FU	—	—	5-FU	16	13.2	0.0009
		—	—	—	—	15	6.4	
Li ⁷⁾	2003	50.4+61.2 Gy+5-FU	—	—	GEM	16	6.7	0.027
		50.4+61.2 Gy+GEM	—	—	GEM	18	14.5	
Chauffert ⁸⁾ FFCD/SFRO	2008	60 Gy+5-FU+CDDP	—	—	GEM	59	8.6	0.03
		—	—	GEM	GEM	60	13.0	
Loehrer ⁹⁾ ECOG	2011	50.4 Gy+GEM	—	—	GEM	34	11.1	0.017
		—	—	GEM	GEM	37	9.2	

5-FU: 5-fluorouracil

SMF: streptozocin, mitomycin C, 5-FU

MMC: mitomycin C

GEM: gemcitabine

CDDP: cisplatin

n.s.: 有意差なし

【明日への提言】

局所進行切除不能膵癌の治療成績は、ゲムシタビン塩酸塩やS-1などの新規抗癌剤を用いた治療により少しずつ向上してきているが (CQ 4-2、5-2)、まだ満足いくものではなく、臨床試験での治療開発が望まれる状況である。化学放射線療法の利点としては、化学療法単独に比し、2年生存割合などの中長期的な生存割合の向上を図れることや局所制御による疼痛緩和が期待できることなどがある (CQ 4-6)。一方、化学療法単独の利点は、化学放射線療法に比し有害事象が軽く、外来治療が可能なことが挙げられる。治療方針決定の際には、それぞれの治療の有効性ととも治療方法・治療スケジュール、有害事象なども含めた説明をすることが必要である。また今後の臨床試験によって両治療法の優劣や位置づけを明らかにすることが重要である。

【引用文献】

- 1) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-867.
- 2) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, Schutt AJ, Weiland LH, Childs DS, Holbrook MA, Lavin PT, Livstone E, Spiro H, Knowlton A, Kalser M, Barkin J, Lessner H, Mann-Kaplan R, Ramming K, Douglas HO Jr, Thomas P, Nave H, Bateman J, Lokich J, Brooks J, Chaffey J, Corson JM, Zamcheck N, Novak JW. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705-1710.
- 3) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3:373-378.
- 4) Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:751-755.
- 5) Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S, Catalano PJ, Sischy B, Smith TJ, Haller DG; Eastern Cooperative Oncology Group. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1345-1350.
- 6) Shinci H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S, Aikou T. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:146-150.
- 7) Li CP, Chao Y, Chi KH, Chan WK, Teng HC, Lee RC, Chang FY, Lee SD, Yen SH.

Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:98-104.

- 8) Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, Bosset JF, Aparicio T, Mineur L, Azzedine A, Hammel P, Butel J, Stremsdoerfer N, Maingon P, Bedenne L. 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;19:1592-1599.
- 9) Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, Flynn P, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB 3rd. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:4105-4112.

CQ4-2 推奨される化学放射線療法は何か？

【推奨】

切除不能局所進行膵癌に対して、放射線治療を行う場合には、フッ化ピリミジン系抗癌剤またはゲムシタビン塩酸塩との併用が推奨される (グレードB)。放射線治療については、3次元治療計画を行い、腫瘍に対する正確な照射と正常臓器への線量低減を図ることが推奨される。

【エビデンス】

切除不能局所進行膵癌に対する化学放射線療法について、これまでに得られているエビデンスを検証した。

5-FUは古くから消化器癌の治療薬として用いられてきたが、放射線の増感剤としてもその有効性が知られており、多くの固形癌に対して併用療法が試みられてきた。切除不能膵癌の標準治療として化学放射線療法が推奨される根拠となった3つのランダム化比較試験においても5-FUをベースとした化学療法が用いられており¹⁾⁻³⁾(レベルII)、また米国のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドラインにおいては、総線量45-54 Gy (1回1.8 Gy-2.4 Gy)の放射線療法に5-FUをベースとした化学療法の同時併用が推奨されている。

しかしながら、その具体的なレジメンについては未だ研究段階であり、一定のコンセンサスは得られていない。5-FUはその暴露時間が長い程、放射線に対する増感作用が増強することが知られており、放射線との併用療法において、持続静注 (protracted venous infusion: PVI) がボラス静注より効果の面で優れていることが、直腸癌 (II-III期) に対するランダム化比較試験において示されている。これに基づき、膵癌の治療においても、5-FU持続静注と放射線との様々な併用療法が試みられてきたが、ランダム化比較試験を行うには至っておらず、後ろ向きの比較検討においては、治療強度、生存期間において、持続静注の優位性を示すことはできなかった⁴⁾(レベルIII)。

一方、2006年、膵癌に対して新規に保険適応が認可されたS-1は、5-FU持続静注と同様、血中5-FU濃度をより高濃度でかつ長時間持続させる作用をもち、他の癌種においても放射線治療との併用効果が期待される薬剤である。膵癌に対する放射線治療との併用については、第I相、II相試験の報告があり、全生存期間は12.9~16.8ヶ月 (中央値) であった⁵⁾⁻⁸⁾(level III)。これらの試験における放射線治療のレジメンには、従来の5-FU併用レジメンと同様に50Gy程度の線量(1回1.8 Gyにて1日1回または1回1.25 Gyにて1日2回)が用いられている。5-FU併用化学放射線療法との比較試験はこれまでにないが、経口薬であることの利便性により、NCCNガイドライン (Version 2. 2012) においては同じくフッ化ピリミジン系経口抗癌剤であるカペシタビンが選択肢として挙げられている。

尚、シスプラチンについても、放射線増感作用を期待し併用が試みられたが、シスプラチン単剤少量連日投与での同時併用においては毒性が強く、有効性は示されなか

った⁹⁾ (レベル III)

ゲムシタビン塩酸塩は 5-FU とのランダム化比較試験の結果、切除不能膵癌に対する一次化学療法と位置付けられているが、放射線治療との併用については、まとまった比較試験がない。ただし、膵癌への使用が開始されてから現在までに(日本では 2002 年より保険適用)、第 I、II 相試験を中心とした研究結果は数多く報告されている¹⁰⁾⁻¹⁵⁾ (レベル III)。その治療成績は全生存期間で 8.2~16.6 ヶ月(中央値)と幅はあるものの、2~3 年を超える長期生存例も散見されることが特徴のひとつである。ただし、消化管への毒性等、合併症の割合も高く、安全性が確認されていないレジメンは併用療法として使用されるべきではない。薬剤の投与量、放射線治療の照射線量や照射スケジュール等については未だコンセンサスは得られていないが、これまでの方向性としては大きく 2 つの方法に分けることができる。ひとつは、通常分割法を用いた 45-54 Gy (1 回 1.8 Gy-2.0 Gy、生物学的等価線量 [biologically effective dose: BED] 60~65 Gy) の放射線治療に少量のゲムシタビン塩酸塩(通常投与量の 25%~60%程度、或いは 100mg/m² 以下の低用量で週 2 回投与)を同時併用するレジメン^{10)-11), 13)-15)}、もう一方は、総線量、分割回数(照射期間)を減じた放射線治療(例として、総線量 36 Gy、1 回 2.4 Gy、BED 45 Gy)に高濃度のゲムシタビン塩酸塩(1000mg/m²)を併用する方法である¹²⁾。前者は、ある程度広い範囲の照射野を設定し(多くは予防的リンパ節領域を含む)、有害事象が許容できる最大投与量での薬剤の増感作用を期待したものであり、後者は、臨床標的体積に予防的リンパ節領域をまったく含まない方法で周囲臓器への有害事象を物理的に軽減し、局所治療と同時に全身治療を強化することを狙いとしたものである。リンパ節領域の予防照射については議論の分かれるところであるが、詳細は CQ4-3 を参照されたい。また、化学放射線療法の前に導入化学療法を行うレジメンも近年、試みられている¹⁶⁾。遠隔転移が早期に顕在化する症例(局所療法である放射線治療の上乗せ効果が小さいと考えられる症例)を選別することが目的のひとつと考えられているが、化学療法を先行することで、放射線治療のコンプライアンスや感受性も何らかの影響を受ける可能性があり、全体的な治療効果としては、今後の検証結果を待つ必要がある(詳細は CQ4-4 を参照)。

尚、照射方法については、高エネルギーの X 線を用いることが望ましく、リスク臓器への線量を考慮し 3 次元治療計画をおこなうことが推奨される。体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiation therapy: SBRT)や強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy: IMRT)等の高精度治療や粒子線治療の導入も近年、試みられている。いずれも周囲臓器への有害事象を増強させることなく線量増加をおこなうことを目的としたものであるが、現時点では未だ研究レベルである。

以上より、現時点において、切除不能局所進行膵癌に対して化学放射線療法を行う場合、フッ化ピリミジン系抗癌剤またはゲムシタビン塩酸塩との併用が推奨される。併用時の具体的なレジメンについては未だ一定のコンセンサスは得られていないが、放射線治療に関しては高エネルギーの X 線を用い、リスク臓器への線量を考慮し 3 次元

治療計画をおこなうことが望ましい。

【明日への提言】

一般的に、膵癌は早期に遠隔転移を来たす率が高く、切除不能局所進行膵癌に対する治療においては、局所治療と全身療法とのバランスが重要と考えられる。化学放射線療法におけるレジメンの完遂率、有効性については、放射線治療の線量や照射野の設定、線量分割、照射方法によっても大きく影響されることに注意されたい。また、現在、進行しつつある分子レベルでの研究成果に基づき、個々の進行パターンや効果を予測し、治療法を選択する試みも進められており、今後の発展が期待される。いずれにしても、過去20年間における放射線治療技術の進歩を膵癌治療へ速やかに、かつ適切に反映させる努力が望まれる。

【引用文献】

- 1) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA; Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-867.
- 2) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, Schutt AJ, Weiland LH, Childs DS, Holbrook MA, Lavin PT, Livstone E, Spiro H, Knowlton A, Kalser M, Barkin J, Lessner H, Mann-Kaplan R, Ramming K, Douglas HO Jr, Thomas P, Nave H, Basteman J, Lokich J, Brooks J, Chaffey J, Corson JM, Zamcheck N, Novak JW; Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5- fluorouracil), and high dose radiation + 5- fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group *Cancer* 1981;48:1705-1710.
- 3) Gastrointestinal Tumor Study Group, Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:751-755.
- 4) Mehta VK, Poen JC, Ford JM, Oberhelman HA, Vierra MA, Bastidas AJ, Fisher GA. Protracted venous infusion 5-fluorouracil with concomitant radiotherapy compared with bolus 5-fluorouracil for unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:155-159.
- 5) Kim HM, Bang S, Park JY, Seong J, Song SY, Chung JB, Park SW; Phase II trial of S-1 and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63: 535-541.
- 6) Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, Nakamura K, Hara T, Denda T, Tawada K, Imagumbai T, Araki H, Sakai M, Hatano K, Kawakami H, Uno T, Ito H and Yokosuka O; 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;80:119-125.

- 7) Shinchu H, Maemura K, Mataka Y, Kurahara H, Sakoda M, Ueno S, Hiraki Y, Nakajo M, Natsugoe S, Takao S. A phase II study of oral S-1 with concurrent radiotherapy followed by chemotherapy with S-1 alone for locally advanced pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:152-158.
- 8) Ikeda M, Ioka T, Ito Y, Yonemoto N, Nagase M, Yamao K, Miyakawa H, Ishii H, Furuse J, Sato K, Sato T, Okusaka T. A Multicenter Phase II Trial of S-1 with Concurrent Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, in press.
- 9) Okusaka T, Okada S, Tokuyue K, Wakasugi H, Saisho H, Ishikawa O, Matsuno S, Sato T, Sato K; Non-surgical Treatment Group for Pancreatic Cancer in Japan. Lack of effectiveness of radiotherapy combined with cisplatin in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001;91:1384-1389.
- 10) Blackstock AW, Tepper J, Niedwiecki D, Hollis DR, Mayer RJ, Tempero MA; Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: Phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003;34:107-116.
- 11) Okusaka T, Ito Y, Ueno H, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C, Kagami Y, Ikeda H. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2004;91:673-677.
- 12) Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, Ray ME, Zalupski MM, Lawrence TS, Ben-Joseph E. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68: 801-808.
- 13) Girard N, Mornex F, Bossard N, Ychou M, Chauffert B, Virginie W. Estimating optional dose of twice-weekly gemcitabine for concurrent chemoradiotherapy in unresectable pancreatic carcinoma: mature results of GEMRT-01 phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1426-1432.
- 14) Loehrer PJ, Feng Y, Cardenas H, Wagner L, Brell JM, Cella D, Flynn P, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2011;29: 4105-4112.
- 15) Shibuya K, Oya N, Fujii T, Doi R, Nakamura A, Matsuo Y, Mitsumori M, Hiraoka M. Phase II study of radiation therapy combined with weekly low-dose gemcitabine for locally advanced, unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2011;34:115-119.
- 16) Kurt E, Kurt M, Kanat O, Cetintas SK, Aygun S, Palazoglu T, Ozkan L, Evrensel T, Kaya E, Manavoglu O. Phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus 5-fluorouracil followed by gemcitabine-based concurrent chemoradiotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Tumori* 2006;92:481-486.

CQ4-3 局所進行切除不能膵癌に対する外部放射線治療では、どのような臨床標的体積を設定するのがよいか？

【推奨】

局所進行切除不能膵癌に対する外部放射線治療では、肉眼的腫瘍体積と転移頻度の高いリンパ節群のみを含んだ臨床標的体積にすることが勧められる（グレードC1）。

【エビデンス】

局所進行切除不能膵癌に対しては化学放射線療法を行うことが推奨されている（グレードB）。その際の放射線治療の臨床標的体積（clinical target volume：CTV）として、肉眼的腫瘍体積（gross tumor volume：GTV）に局所の顕微鏡的進展のみを加えるだけでなく、腫大のないリンパ節領域（予防的リンパ節領域）を含める必要があるかについて検討した。

膵癌はリンパ管浸潤や神経周囲浸潤の頻度が高いため、特に欧米では予防的リンパ節領域としてTh11からL3付近までの傍大動脈リンパ節領域を含んだ照射野で治療が行われてきた。術後化学放射線療法の場合は、いまでも予防的リンパ節領域を含めた広い照射野が用いられることが多い。

しかし局所進行切除不能膵癌に対しては、原発巣自体の制御が困難であり、予防的リンパ節領域まで照射野に含める意義は乏しいとする考え方がある。そのため特に化学療法を併用する場合は、GTVのみ、またはGTVと膵周囲のリンパ節のみに限局した照射法が試みられるようになってきた。

CTVに予防的リンパ節領域を含めるかどうかに関しては、これまで前向き比較試験は行われておらず、いずれの方法を積極的に支持するだけの科学的根拠はない。実際のケースシリーズの報告ではGTV±転移頻度の高いリンパ節群をCTVとして照射を行い、治療はほとんどの症例で完遂可能で、照射野外リンパ節再発はなかった、という報告が散見される^{1),2),3)}（レベルIVb）。

また切除例の病理組織学的観察の報告では、転移頻度の高いリンパ節は膵周囲に限局していたとするものや⁴⁾（レベルV）、リンパ流は傍大動脈リンパ節領域を体軸方向へ進展するよりも膵レベルに留まっていることが多いとするものがある⁵⁾（レベルV）。本邦の膵癌取扱い規約では、リンパ流やリンパ節転移率、予後の成績に基づき、原発部位に応じてリンパ節領域を3群に分類している（表）⁶⁾。

一方、予防的リンパ節領域を含めた広い照射野の場合は照射体積内に含まれる腸管の体積が増え、消化器毒性が強くなるデメリットがある。国立がん研究センターからの報告によると、ゲムシタビン塩酸塩を併用した化学放射線療法の場合、計画標的体積（planning target volume：PTV）が500 cm³以上でGrade3以上の消化器毒性の頻度が有意に高いという結果であった⁷⁾。

このように少なくとも広い予防的リンパ節領域設定の必要性は、局所制御の面からも有害事象の観点からも薄いことが示唆される。NCCNガイドライン2012年版ではカ

テゴリー2Aの推奨度で、標準的なCTVはGTV+0.5-1.5cmであるとし、さらに0.5-2cmの呼吸性移動などを加味したPTVマージンを加えることで膵臓近傍のリンパ節(peripancreatic nodes)も概ね含まれるとしている。また照射技術的には体幹部定位放射線治療(SBRT)⁸⁾や強度変調放射線治療(IMRT)⁸⁾という技法にて線量の集中性を高める方法も用いられるようになってきた。SBRTではCTVに予防的リンパ節領域を全く含まない照射法、IMRTでは転移の頻度が高いリンパ節群を含む照射法が用いられることが多いが、それら照射法や照射範囲の比較については今後の臨床試験による検証が必要である。

以上より、現時点においては、局所進行切除不能膵癌の化学放射線療法時には、放射線治療の線量増加、および化学療法との併用を考慮すると、広範な予防的リンパ節領域の設定は勧められるだけの根拠がなく、CTで認められるGTVと転移の頻度が高いリンパ節群のみをCTVに含むことが勧められる。

【明日への提言】

高精度放射線治療技術の登場により、膵癌に対しても線量集中性の高い放射線治療が行えるようになった。適切な照射範囲については、リンパ節転移の頻度を根拠にしてCTVを設定した照射範囲別の比較試験を行い、規準を作っていく価値があると考えられる。

【引用文献】

- 1) Kawakami H, Uno T, Isobe K, Ueno N, Aruga T, Sudo K, Yamaguchi T, Saisho H, Kawata T, Ito H. Toxicities and effects of involved-field irradiation with concurrent cisplatin for unresectable carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1357-1362.
- 2) Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Okada S. Small-field radiotherapy in combination with concomitant chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2003; 67:327-330.
- 3) Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, Ray ME, Zalupski MM, Lawrence TS, Ben-Josef E. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:801-808.
- 4) Brunner TB, Merkel S, Grabenbauer GG, Meyer T, Baum U, Papadopoulos T, Sauer R, Hohenberger W. Definition of elective lymphatic target volume in ductal carcinoma of the pancreatic head based on histopathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1021-1029.
- 5) Nagakawa T, Kobayashi H, Ueno K, Ohta T, Kayahara M, Miyazaki I. Clinical study of lymphatic flow to the paraaortic lymph nodes in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1994;73:1155-1162.

- 6) 膵癌取扱い規約 2009 年 7 月 (第 6 版), 金原出版, 日本膵臓学会 (編), 2009.
- 7) Ito Y, Okusaka T, Kagami Y, Ueno H, Ikeda M, Sumi M, Imai A, Fujimoto N, Ikeda H. Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2006; 26 :3755-3759.
- 8) Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, Sullivan R, Bullock A, Buchbinder E, Pleskow D, Sawhney M, Kent T, Vollmer C, Callery M. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 81 : e615-622.
- 9) Abelson JA, Murphy JD, Minn AY, Chung M, Fisher GA, Ford JM, Kunz P, Norton JA, Visser BC, Poultides GA, Koong AC, Chang DT. Intensity-Modulated Radiotherapy for Pancreatic Adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e595-601.

表

膵癌取扱い規約 (第 6 版) によるリンパ節群分類

	頭部	体尾部
1 群リンパ節	13a、13b、17a、17b	8a、8p、10、11p、11d、18
2 群リンパ節	6、8a、8p、12a、12b、12p、14p、14d	7、9、14p、14d、15
3 群リンパ節	1、2、3、4、5、7、9、10、11p、11d、15、16a2、16b1、18	5、6、12a、12b、12p、13a、13b、17a、17b、16a2、16b1

CQ4-4 局所進行切除不能膵癌に対し、化学放射線療法前の導入化学療法の意義はあるか？

【推奨】

局所進行切除不能膵癌に対し化学放射線療法前に導入化学療法を行うことで同時化学放射線療法を施行するメリットの高い症例群が選別され、選別例では良好な治療成績が報告されている点から意義があり、治療選択肢として考慮されてもよい。(グレードC1)。

【エビデンス】

局所進行切除不能膵癌に対して、化学放射線療法が標準治療(グレードB)として推奨されているが、早期に遠隔転移を生じる症例は少なくない。化学放射線療法前に導入化学療法を施行する目的として、化学放射線療法のメリットを得やすい症例の選別、潜在的な遠隔転移の抑制などがある。化学放射線療法前の導入化学療法が局所進行切除不能膵癌に対して有効な治療法であるかどうかのエビデンスを検討した。

これまで膵癌に対する化学放射線療法前の導入化学療法の報告は第I、II相試験に限られており、ランダム化比較試験によって長期生存率などを比較・検証したものは少ない。複数の第II相試験で、導入化学療法により潜在的な遠隔転移例が3~33%選別でき、全生存期間は10~19ヶ月と、比較的良好な成績が得られている^{1)~9)}。本邦からの局所進行切除不能膵癌に対してゲムシタビン塩酸塩とS-1による導入化学療法後、ゲムシタビン塩酸塩を用いた同時化学放射線療法を施行した第II相試験では、全生存期間14.4ヶ月と報告されている⁶⁾(レベルIII)。また、Borderline-resectableを含む局所進行膵癌に対しゲムシタビン塩酸塩とシスプラチンによる導入化学療法後、同時化学放射線療法を施行した第II相試験では、全生存期間13ヶ月と報告されている⁹⁾(レベルIII)。多数例を対象とした後ろ向き検討では、ゲムシタビン塩酸塩を中心とした3ヶ月間の導入化学療法により29%を占める潜在的な遠隔転移例を選別することができ、また、導入化学療法後の同時化学放射線療法施行例は、全生存期間15.0ヶ月と、化学療法継続例の11.7ヶ月と比較し有意に良好な成績が得られている¹⁰⁾(レベルIVa)。

以上より、第II相試験や後ろ向き検討の結果から、導入化学療法により同時化学放射線療法を加えるメリットの高い症例群を選別しうる可能性が示唆され、また選別された症例は同時化学放射線療法により比較的良好な成績が得られている。しかしながら、大規模なランダム化比較試験はなく、現段階で本治療の推奨度はC1と判定する。

【明日への提言】

局所進行切除不能膵癌において導入化学療法を行うことで、潜在的な遠隔転移を有する症例を選別し、同時化学放射線療法に適する症例群を選別しうるメリットがあ

る。現在、フランスの Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR) において導入化学療法後に、化学療法群と化学放射線療法群に割りつける国際共同ランダム化比較試験が進行中であり、その結果が注目されている¹⁰⁾。今後、ランダム化比較試験の蓄積などにより、同時化学放射線療法前に導入化学療法を行うことで治療成績が向上するか否かを明らかにしていく必要がある。

【引用文献】

- 1) Schneider BJ, Ben-Josef E, McGinn CJ, Chang AE, Colletti LM, Normolle DP, Hejna GF, Lawrence TS, Zalupski MM. Capecitabine and radiation therapy preceded and followed by combination chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 1325-1330.
- 2) Mishra G, Butler J, Ho C, Melin S, Case LD, Ennever PR, Magrinat GC, Bearden JD, Minotto DC, Howerton R, Levine E, Blackstock AW. Phase II trial of induction gemcitabine/CPT-11 followed by a twice-weekly infusion of gemcitabine and concurrent external beam radiation for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol.* 2005; 28: 345-350.
- 3) Ko AH, Quivey JM, Venook AP, Bergsland EK, Dito E, Schillinger B, Tempero MA. A phase II study of fixed-dose rate gemcitabine plus low-dose cisplatin followed by consolidative chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68: 809-816.
- 4) Moureau-Zabotto L, Phélip JM, Afchain P, Mineur L, André T, Vendrely V, Lledo G, Dupuis O, Huguet F, Touboul E, Balosso J, Louvet C. 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: 1080-1085.
- 5) Kurt E, Kurt M, Kanat O, Cetintas SK, Aygun S, Palazoglu T, Ozkan L, Evrensel T, Kaya E, Manavoglu O. Phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus 5-fluorouracil followed by gemcitabine-based concurrent chemoradiotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Tumori.* 2006; 92: 481-486.
- 6) Nakachi K, Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, Ishii H, Ikeda M, Mitsunaga S, Shimizu S. *Cancer Chemother Pharmacol.* A phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus S-1 followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. 2010; 66: 527-534.
- 7) Crane CH, Varadhachary GR, Yordy JS, Staerke GA, Javle MM, Safran H, Haque W, Hobbs BD, Krishnan S, Fleming JB, Das P, Lee JE, Abbruzzese JL, Wolff RA. 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: 3037-3043.
- 8) Ch'ang HJ, Lin YL, Wang HP, Chiu YF, Chang MC, Hsu CH, Tien YW, Chen JS, Hsieh RK, Lin PW, Shan YS, Cheng AL, Chang JY, Whang-Peng J, Hwang TL, Chen LT. Induction chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and 5-fluorouracil/leucovorin followed by concomitant chemoradiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a Taiwan cooperative oncology group phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: e749-757.
- 9) Marti JL, Hochster HS, Hiotis SP, Donahue B, Ryan T, Newman E. Phase I/II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 3521-3531.
- 10) Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, Deniaud-Alexandre E, Ruzniewski P, Touboul E, Labianca R, de Gramont A, Louvet C. 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: 326-331.

CQ 4-5 局所進行切除不能膵癌に対し術中放射線療法の効果はあるか？

【推奨】

局所進行切除不能膵癌に対し術中放射線療法の有用性を支持する報告はあるが、これが予後を改善させるか否かについての科学的根拠は十分ではない (グレード C1)。

【エビデンス】

局所進行切除不能膵癌に対する術中放射線療法は、膵癌の外照射療法で問題となる小腸など、放射線感受性の高い膵周囲の正常組織を開腹下に照射野外に退避させ、1回に大線量の電子線を病巣あるいは切除後の腫瘍床に対して照射する治療法である。海外においては放射性同位元素を手術中に病巣に刺入する試みも行われている¹⁾ (レベルIVb)。

局所進行切除不能膵癌の治療としては、術中放射線療法、外照射療法、化学療法 (全身投与、動注療法) の3種類の治療法が単独または組み合わせて用いられている。一方で、それぞれの有用性を直接比較するための臨床試験は行われておらず、標準治療に関してのコンセンサスは形成されていない。

術中放射線療法の除痛効果の検討では、術中放射線療法単独または外照射療法、化学療法との併用で、50~95% 程度の有効性が報告されており²⁾⁻⁶⁾ (レベルIVb)、術中放射線療法非施行例と比較して除痛率が高いという報告がある²⁾ (レベルIVb)。

術中放射線療法による延命効果に関しては、除痛効果と同様に、術中放射線療法単独⁶⁾、または術中放射線療法と外照射療法は⁵⁾、保存療法に比べて延命効果があり (レベルIVb)、術中放射線療法非施行例に比べて、長期生存が可能であるとする報告はあるが^{1),7)} (レベルIVb)、術中放射線療法非施行例の内訳が多様であり、外照射療法±化学療法などと比較して、より優れた延命効果があるかどうかは不明である。また術中照射 (± 術後照射) による局所の効果については評価が困難ではあるが、剖検所見の報告などから推測することが可能である⁸⁾ (レベルIVb)。

標準治療としての術中放射線療法の意義は不明なものの、術中放射線療法と外照射療法、5-FU を組み合わせた集学治療は、第 I 相臨床試験で良好な治療成績と安全性が報告されている^{9),10)} (レベルIII)。術中放射線療法を施行する際には外照射療法や化学療法を併用することにより、生存期間の延長が得られること^{4),11)} (レベルIVb)、電子線照射は小線源治療より副作用が少なく、生存期間が長いこと¹⁾ (レベルIVb)、などが報告されており、生存期間の延長を目的とする際には外照射療法や化学療法を併用すべきである、というコンセンサスは形成されている。また、我が国のランダム化比較試験で術中放射線療法に低酸素細胞放射線増感剤のドラニダゾールを併用することで有意な生存期間の延長が得られている¹²⁾ (レベル II)。

このように術中放射線療法は局所進行切除不能膵癌に対し一定の効果があることは明らかであるが、標準的に術中放射線療法を用いるべきかどうかを現時点で決定することは困難である。また、局所進行切除不能膵癌の死因が、肝転移など局所以外の

病変が主因であることが多いことも、術中放射線療法の延命効果が証明されにくい要因になっていると思われる。しかしながら、文献的考察とは別に、局所進行切除不能膵癌でバイパス手術を施行する際には、術中放射線療法を用いることにより1回で大線量を照射することが可能で、バイパス手術後の外照射療法の期間、入院期間を短縮できるという臨床的な利点があるため、実施可能な施設で行うことは妥当であると考えられる。その際、延命を目的とするのであれば外照射療法や化学療法との併用が望ましい。

以上より、局所進行切除不能膵癌に対し術中放射線療法の有用性を支持する報告はあるものの、大規模なランダム化比較試験はなく、現段階で本治療の推奨度はC1と判定する。

【明日への提言】

エビデンスは低いものの、局所進行切除不能膵癌でバイパス手術を施行する際には、術中放射線療法を用いることにより1回で大線量（20～25 Gy程度）を照射することが可能となり、これに引き続いての外照射療法の期間や入院期間を短縮できるという臨床的な利点がある。また外照射による化学放射線療法（40～50 Gy程度）に術中放射線療法を追加し、放射線の総線量を腫瘍の根治可能と考えられる線量レベルにまで高めることにより長期生存の可能性が開かれるという点からも、実施可能な施設で本治療法を行うことは選択の1つと思われる。

【引用文献】

- 1) Schuricht AL, Spitz F, Barbot D, Rosato F. Intraoperative radiotherapy in the combined-modality management of pancreatic cancer. *Am Surg* 1998;64:1043-1049.
- 2) 阿部哲夫, 伊藤契, 阿川千一郎, 石原敬夫, 小西敏郎. 膵癌に対する術中照射療法の成績と合併症. *日消外会誌* 2001;34:459-464.
- 3) 岡本篤武, 鶴田耕二, 田中良明. 切除不能膵癌に対する術中照射と術後原体照射の併用療法 特に1年以上生存13例の検討. *日消外会誌* 1992;25:1020-1026.
- 4) Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, Baba H, Karasawa K, Kamisawa T, Egawa N. Intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma : the Komagome hospital experience. *Pancreas* 2004;28:296-300.
- 5) Shibamoto Y, Manabe T, Baba N, Sasai K, Takahashi M, Tobe T, Abe M. High dose, external beam and intraoperative radiotherapy in the treatment of resectable and unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:605-611.
- 6) Miyamatsu A, Morinaga S, Yukawa N, Akaike M, Sugimasa Y, Takemiya S. Intraoperative radiation therapy (IORT) for locally unresectable pancreatic cancer. *癌と化療* 1999;26:1846-1848.
- 7) 江川新一, 福山尚治, 砂村眞琴. 【癌局所療法研究会】術後遠隔成績からみた膵体

- 尾部癌に対する術中放射線療法の効果と意義. 癌と化療 1997;24:1687-1690.
- 8) Hoekstra HJ, Restrepo C, Kinsella TJ, Sindelar WF. Histopathological effects of intraoperative radiotherapy on pancreas and adjacent tissues : a postmortem analysis. *J Surg Oncol* 1988;37:104-108.
 - 9) Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, Ishii H, Nagase M, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Ogino T, Ikeda H, Maru Y, Yoshino M. Intraoperative and conformal external-beam radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003;97:1346-1352.
 - 10) Tepper JE, Noyes D, Krall JM, Sause WT, Wolkov HB, Dobelbower RR, Thomson J, Owens J, Hanks GE. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma : a report of RTOG-8505. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1145-1149.
 - 11) Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, Ogawa Y, Jingu K, Onishi H, Aoki S, Wada H, Kokubo M, Ogo E, Etoh H, Kazumoto T, Takayama M, Nemoto K, Nishimura Y; JROSG Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers. Intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 144 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80: 111-118.
 - 12) Karasawa K, Sunamura M, Okamoto A, Nemoto K, Matsuno S, Nishimura Y, Shibamoto Y. Efficacy of novel hypoxic cell sensitiser doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomised study. *Radiother Oncol*. 2008; 87: 326-330.

CQ4-6 放射線療法は局所進行非切除膵癌のQOLを改善するか？

【推奨】

局所進行非切除膵癌のQOL改善には、化学放射線療法（グレードB）や放射線療法（グレードC1）が勧められる。

【エビデンス】

放射線療法は、癌性疼痛などの苦痛な症状の原因療法として、様々な悪性腫瘍に用いられている。局所進行非切除膵癌においても、放射線療法がQOL改善に有用かどうか、検討を行った。

1. Best Supportive Care (BSC)

5-FU併用化学放射線療法群と、BSC群とを比較した、小規模なランダム化比較試験の結果、化学放射線療法群の生存期間中央値やKarnofsky Performance Scaleは、BSC群と比べ有意に改善され、在院期間にも有意差がないことが報告されている¹⁾（レベルII）。

2. 化学療法

化学療法単独群、術中照射群、そして外部照射単独群を比較した、小規模な非ランダム化比較試験の結果、ゲムシタビン塩酸塩を含まない化学療法では、除痛効果が得られなかったとの報告がある²⁾（レベルIII）。膵癌に対し、単剤で最も高い除痛効果が報告されている薬剤はゲムシタビン塩酸塩で、23.8%に症状緩和が得られたと報告されている（CQ5-2）。

3. 放射線療法

外部照射単独では、70～72 Gyで68%の症例に、また30 Gy/10回で75%の症例に、除痛効果が得られたとの報告がある^{3),4)}（レベルIV）。術中照射単独では、77～81%の除痛効果が報告されている^{5),6)}（レベルIII）。外部照射と術中照射の併用では、57～90%の除痛効果が報告されており^{7),8),9),10)}（レベルIV）、外部照射単独よりも、外部照射と術中照射を併用した方が、良好な除痛効果が得られるとの報告がある²⁾（レベルIII）。

4. 化学放射線療法

前述の通り、5-FU併用化学放射線療法のQOL改善効果は、BSCより優れているとの小規模ランダム化比較試験の結果がある¹⁾ (レベルII)。5-FU併用化学放射線療法では、80%の症例に除痛効果が得られたとの報告や¹⁾ (レベルIV)、76%の症例で鎮痛薬が不要になったとの報告がある¹¹⁾ (レベルIV)。

CDDPと5-FUを併用した化学放射線療法では、52%～78%の除痛効果が報告されている^{12),13)} (レベルIV)。

ゲムシタビン塩酸塩併用化学放射線療法と、5-FU併用化学放射線療法を比較したランダム化比較試験の結果、QOL改善効果には有意差はなかったと報告されている¹⁴⁾ (レベルII)。

5. 結論

これらの結果を総合すると、化学放射線療法が施行可能な症例であれば、BSCに徹することは勧められない(グレードD)。放射線療法については、ランダム化比較試験による確認は行われておらず、至適線量についてのエビデンスもないが、外部照射と術中照射のいずれか一方か両者の併用により、除痛効果が期待できる(グレードC1)。化学療法でもある程度の除痛効果は期待できる(グレードC1)が、ランダム化比較試験による確認は行われていないものの、放射線単独療法または化学放射線療法の方が、良好な除痛効果が報告されている。化学放射線療法の除痛効果は、BSCより優れており推奨できる(グレードB)が、放射線単独療法より優れているとのエビデンスはない。化学放射線療法における併用化学療法剤は、ゲムシタビン塩酸塩でも5-FUでも、QOL改善効果に差はないというエビデンスがある。

【引用文献】

- 1) Shinchi H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S, Aikou T. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 146-150.
- 2) 佐伯博行, 杉政征夫, 山田六平, 赤池信, 武宮省治, 政木隆博, 宮川薫, 大川伸一. 切除不能(Stage IVb)膵癌に対する術中照射療法(IORT). *癌と化学療法* 2002; 29: 2221-2223.
- 3) Ceha HM, van Tienhoven G, Gouma DJ, Veenhof CH, Schneider CJ, Rauws EA, Phoa SS, Gonzalez Gonzalez D. Feasibility and efficacy of high dose conformal

- radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2222-2229.
- 4) Morganti AG, Trodella L, Valentini V, Barbi S, Macchia G, Mantini G, Turriziani A, Cellini N. Pain relief with short term irradiation in locally advanced carcinoma of the pancreas. *J Palliat Care* 2003; 19: 258-262.
 - 5) 松野正紀, 島村弘宗, 砂村眞琴, 小針雅男, 遊佐透, 佐々木巖. 膵癌の集学的治療. *消化器外科* 1994; 17: 199-205.
 - 6) 平岡武久, 金光敬一郎, 西田英史. 膵癌切除不能例に対する術中照射療法. *胆と膵* 1994; 15: 139-144.
 - 7) Shibamoto Y, Manabe T, Baba N, Sasai K, Takahashi M, Tobe T, Abe M. High dose, external beam and intraoperative radiotherapy in the treatment of resectable and unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 605-611.
 - 8) 岡本篤武, 鶴田耕二, 田中良明. 切除不能膵癌に対する術中照射と術後原体照射の併用療法—特に1年以上生存13例の検討. *日本消化器外科学会雑誌* 1992.; 25: 1020-1026.
 - 9) Okamoto A, Tsuruta K, Isawa T, Kamisawa T, Tanaka Y, Onodera T. Intraoperative radiation therapy for pancreatic carcinoma. The choice of treatment modality. *Int J Pancreatol* 1994; 16: 157-164.
 - 10) Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, Baba H, Karasawa K, Kamisawa T, Egawa N. Intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: the Komagome hospital experience. *Pancreas* 2004; 28: 296-300.
 - 11) Morganti AG, Valentini V, Macchia G, Mattiucci GC, Costamagna G, Deodato F, Smaniotto D, Luzi S, Balducci M, Barbi S, Perri V, Trodella L, Cellini N. 5-fluorouracil-based chemoradiation in unresectable pancreatic carcinoma: Phase I-II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1454-60.
 - 12) Azria D, Ychou M, Jacot W, Thezenas S, Lemanski C, Senesse P, Prost P, Delard R, Masson B, Dubois JB. Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin. *Pancreas* 2002; 25: 360-365.
 - 13) Kawakami H, Uno T, Isobe K, Ueno N, Aruga T, Sudo K, Yamaguchi T, Saisho H, Kawata T, Ito H. Toxicities and effects of involved-field irradiation with concurrent cisplatin for unresectable carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1357-62.

- 14) Heras P, Kritikos K, Hatzopoulos A, et al. Effect of combined treatment methods on quality of life in patients with pancreatic cancer. *Am J Ther* 2009; 16: 316-8.

CQ 4-7 膵癌骨転移に対する放射線療法は有用か？

【推奨】

骨転移による疼痛緩和に放射線療法は有用である。(グレード A)

【エビデンス】

悪性腫瘍による骨転移は30-70%の癌患者で見られるが、膵癌による骨転移の症例数は他の固形癌に比べると少なく、膵癌症例の中でも割合は5-20%程度とされる¹⁾。しかしながら、近年膵癌患者数が増加してきたことや、膵癌に対する全身療法の進歩にともなって予後が延長してきたことにより、骨転移が問題となる症例の増加が予想される。

転移性骨腫瘍に対する放射線治療は腫瘍の根絶を目的とするものではなく、短期間の外照射により症状を緩和する目的で行われ、多くの固形癌において有効性が示されている。骨転移による症状として最も多いのは疼痛であるが、放射線治療は疼痛緩和効果をもつ有力な治療法であり、最近広く行われるようになってきたオピオイドなどの鎮痛剤やビスフォスフォネートによる薬物療法と併用することができる。また、放射線治療は疼痛緩和だけでなく原因療法となる利点を有するため、骨転移により誘発される病的骨折や脊髄圧迫の予防、改善も期待される。骨転移による癌性疼痛をはじめとする諸症状に対する、放射線治療の役割および線量や分割方法を検討する。

疼痛緩和に関しての有効率は75-90%と高く、20 Gy/5分割、30 Gy/10分割、35 Gy/14分割といった複数の方法が有効である^{2),3),4),5)} (レベル I)。最適な線量や分割方法についてはこれまでランダム化比較試験を含む多くの研究により検討されており、米国では Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) による多施設共同研究^{6),7)}の結果から、30 Gy/10分割の照射が標準とされてきた (レベル II)。一方、欧州を中心に8 Gy/1回照射法の有用性が報告され、寛解率、完全寛解率ともに分割照射と差がなかった⁸⁾。メタアナリシスによると、疼痛緩和効果と線量との関係について、分割回数を増やし多くの線量を照射する方が効果も高く症状緩和期間も長いとする報告があるが³⁾ (レベル III)、明らかな関係はみられないとする報告^{5),9)}もある。ただし、1回照射と分割照射では前者において同一部位への再照射率が高いこと、両者間の寛解率や完全寛解率に差が見られないことは複数のメタアナリシスで一致している^{8),9),10)} (レベル I)。膵癌骨転移症例に絞った疼痛緩和効果について、13症例18部位の骨転移に対する緩和的放射線治療 (20-30 Gy、中央値 30 Gy) により92%と高率に疼痛緩和が得られたものの、生存期間中央値は3ヶ月 (95%信頼区間: 1-6ヶ月) と短期予後であったことが報告¹¹⁾されている (レベル V)。以上より、疼痛緩和に関してはどの線量分割による放射線治療も有効な選択肢であるが、長期予後が期待できない症例においては、20 Gy/5分割や8 Gy/1回などの少分割による短期照射も含めた線量分割方法を考慮していくことが望まれる。

病的骨折に関しては、荷重骨で皮質の50%以上に破壊がみられるか溶骨病変が2.5cm以上の場合にはリスクが高く、予防を目的とした内固定と放射線治療が適応となる²⁾

(レベルⅢ)。メタアナリシスによると 1 回照射法と分割照射法では前者で病的骨折率が高くなる傾向^{8), 9), 10)}にあることが報告されているため、分割照射が望ましいが、骨以外の病勢や予後なども勘案し総合的に判断することが必要である。

骨転移巣の脊柱管への進展にともなう脊髄圧迫症状に関しては、放射線治療単独よりも外科的に転移腫瘍を切除し術後照射を加える方が有効であることが米国の多施設共同研究で報告されている¹²⁾(レベルⅠ)が、この研究については症例数が少ないことや放射線治療単独の成績が悪すぎることなどの問題点が指摘されている¹³⁾(レベルⅢ)。実地臨床では手術療法が選択されることは少なく、中等量ステロイドと放射線治療が用いられることが多い。線量分割については 1 回照射と分割照射との間で神経症状改善や治療後歩行率に差は無いものの、分割照射の方が照射野内の腫瘍再燃が少ない傾向¹⁴⁾にあることが報告されている。ある程度予後が見込める場合には分割照射が望ましいが、やはり総合的な判断が必要である。

これらの骨転移に対する放射線治療の有害事象は、嘔気など急性期の軽微なものに限られ発生頻度も低いとされている^{8), 9), 10)}。効果および副作用の両面から考えても、患者の QOL を保つ上で優れた治療法であると言える。

【明日への提言】

遠隔転移を有する膵癌治療の主体は全身化学療法であるが、骨転移にともなう症状が顕在化してきた症例に対して放射線療法が有効であることはしばしば経験される。病態に応じてオピオイドやビスフォスフォネートなど薬物療法も組み合わせつつ、放射線治療が可能な施設では積極的に施行することが推奨される。全身化学療法中である場合は有害事象を避けるため照射野を大きくしすぎないこと、ゲムシタビン塩酸塩を継続している場合は胸部照射との併用は禁忌とされていることに注意が必要である。また、放射線治療の一種として Sr-89 によるアイソトープ治療について国内で多施設共同オープン試験¹⁵⁾が行われ有効性が示されたことを受け、2007 年末より保険治療として施行可能となった。骨髄抑制が著明な症例や期待予後が非常に短い症例では投与を避けるべきで、化学療法継続中の症例でも慎重な適応判断が求められるが、外照射治療が困難な場合など症例によっては選択肢の一つになりうる。症状や予後なども含めて総合的に判断し、最適な治療を提供していくことが望まれる。

【引用文献】

- 1) Hatfield DR, Leland FH, Maruyama Y. Skeletal metastases in pancreatic carcinoma: Study by Isotopic bone scanning. *Oncology*.1976;33(1):44-7. [PMID: 980367]
- 2) Anderson PR, Coia LR. Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2000;10:191-9. [PMID: 11034630]
- 3) Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Perez CA. Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Apr 1;44(1):1-18. [PMID: 10219789]

- 4) Rose CM, Kagan AR. The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastasis work group of the American College of Radiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Mar 15;40(5):1117-24. [PMID: 9539567]
- 5) McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001793.
- 6) Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases : final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;50(5):893-9. [PMID: 6178497]
- 7) Biltzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985;55(7):1468-72. [PMID: 2579716]
- 8) Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy--a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003 Sep;15(6):345-52. [PMID: 14524489]
- 9) Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Mar 1;55(3):594-605. [PMID: 12573746]
- 10) Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 10;25(11):1423-36. [PMID: 17416863]
- 11) Harada H, Nishimura T, Kamata M, Asakura H, Zenda S, Takahashi M, Katagiri H, Takagi T. Radiotherapy for bone metastases from hepatocellular carcinoma and pancreas cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2006 Aug;33(8):1061-4. [PMID: 16912522]
- 12) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005 Aug 20-26;366(9486):643-8. [PMID: 16112300]
- 13) Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, Bajrovic A, Karstens JH, Rudat V, Schild SE. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 1;28(22):3597-604. Epub 2010 Jul 6. [PMID: 20606090]
- 14) Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Schulte R, Hoskin PJ, Obralic N, Bajrovic A, Rudat V, Schwarz R, Hulshof MC, Poortmans P, Schild SE. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3366-75. [PMID: 15908648]
- 15) Nishio M, Sano M, Tamaki Y, Fujii H, Shima Y, Fujimoto H, Kubo A, Koizumi K, Tokuda Y, Adachi S, Sumiyoshi Y, Hasegawa T, Eguchi K. A multicenter study to determine the

efficacy and safety of strontium (^{89}Sr) chloride for palliation of painful bony metastases in cancer patients. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 2005 Oct;65(4):399-410.
[PMID: 16334394]