

最新の重粒子線がん治療の成果：膵癌

Pancreatic cancer



篠藤 誠(写真) 山田 滋

Makoto SHINOTO^{1,2} and Shigeru YAMADA²

九州国際重粒子線がん治療センター¹, 放射線医学総合研究所重粒子医学センター病院²

◎膵癌に対する唯一の根治治療は手術であるが、診断時に切除不能な進行膵癌として発見されることが多く、切除可能であったとしても術後の再発率は高く、難治癌のひとつである。放射線医学総合研究所(放医研)では、2003~2011年に切除可能膵癌に対する術前短期重粒子線治療、および2007~2012年に切除不能局所進行膵癌に対するゲムシタビン(GEM)併用重粒子線治療の線量増加試験が行われた。術前短期重粒子線治療では手術合併症を増加させることなく局所再発のリスクを低減するとともに、生命予後に寄与することが示唆された。局所進行膵癌に対する重粒子線治療ではfull dose GEM併用で安全に治療可能であり、局所制御、生命予後を向上させることが示唆された。今後の照射技術の進歩によりさらなる線量増加、治療成績向上が期待される。



切除可能膵癌、術前照射、局所進行膵癌、GEM併用

膵癌による死者数は約30,000人であり、がん部位別死者数の第5位である。これは年々増加傾向にあり、2014年のがん統計予測では肝癌を抜いて4位となっている。膵癌に対する唯一の根治治療は手術であるが、膵癌の早期診断は難しく、多くは切除不能な進行膵癌として発見される。また、切除可能であったとしても術後の再発率は非常に高く、5年生存率は2割に満たない。切除可能症例に対しては術後に補助化学療法を行うことで治療成績の向上が示されているが、いぜん根治率は低く、放射線治療の意義や術前治療の有用性については確立されていない¹⁾。また、切除不能な進行膵癌に対しては新規抗がん剤が開発され、比較試験が盛んに行われており、いくらかの延命効果が示されているが、いずれも根治につながる治療とはいえない^{2,3)}。

膵癌が難治癌である理由のひとつに遠隔転移をきたしやすいことがあげられる。診断時に約半数

に遠隔転移が存在し、また切除可能症例でさえ、術後に半数以上が遠隔転移として再発する。膵癌治療において全身療法は必須の治療であり、どの病期においても化学療法が行われる。一方で、放射線治療の意義については議論の余地がある。放射線治療を加えることによる有害事象増加が標準治療の安全性を妨げることや、膵癌が放射線抵抗性腫瘍であるために十分な治療効果が期待できないことから、放射線治療の有効性を明確に示すことは難しい。

重粒子線は従来の放射線治療で用いられてきたX線とは異なる物理特性・生物特性をもつことから、膵癌に対しても有効性が期待される。放射線医学総合研究所(以下、放医研)では膵癌に対する重粒子線治療を2000年から開始し、切除可能膵癌に対して術前照射として16回/4wkでの治療が行われた。2003年から治療期間を8回/2wkに短期化した術前短期重粒子線治療が開始された。切除

不能局所進行膵癌に対して、2004年から12回/3wkでの重粒子線治療が開始された。2007年よりゲムシタビンを併用した重粒子線治療の臨床試験が開始され、化学療法併用においても安全かつ有効な治療法であることが証明された。

本稿では、これまでの膵癌に対する重粒子線治療の臨床試験をもとに、膵癌に対する重粒子線治療の意義について概説する。

切除可能膵癌に対する

術前短期重粒子線治療(8回/2wk)

2003~2011年に切除可能膵癌に対する術前短期重粒子線治療の線量増加第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験が施行された⁴⁾。8回/2wkでの照射を基本とし、総線量を30.0, 31.6, 33.6, 35.2, 36.8 GyEと、5段階で増加させた。術前診断は、stageⅢ: 10例、stageⅣa: 16例(取扱い規約)であった。重粒子線治療は全例で予定どおりの治療が完遂された。26例に対して術前短期重粒子線治療が施行され、21例に切除が行われた。腫瘍切除の術式は、膵頭十二指腸切除15例、膵体尾部切除5例、膵全摘1例であった。切除が行われなかつた5例のうち2例にバイパス術が施行された。切除が行われなかつた理由としては、遠隔転移の出現が4例、手術拒否が1例であった。早期有害事象として術後にgrade 3の肝膿瘍が1例、晩期有害事象としてgrade 4の門脈狭窄を1例に認めた。ほかに重篤な有害事象はみられず、線量増加とともに有害事象のリスク増加もみられなかつた。切除が行われた21例のうち、照射野内から再発をきたした症例は1例もない。しかし、11例(52%)に遠隔転移が出現し、10例(91%)は術後1年以内の転移であった。これらの遠隔転移は治療開始前から画像診断では指摘できない微視的病変が潜在しているものと思われた。全症例および切除施行例の5年生存率はそれぞれ41%, 55%であった。遠隔転移が出現しない10例は全例生存している一方、遠隔転移が出現した症例の2年生存率は7%と予後不良であった。有害事象の頻度からさらなる線量増加も十分可能であったが、すでに術前重粒子線治療および切除による局所効果は十分と思われること、局所治療のみでは遠隔転移を制御できないことか

ら、化学療法を併用したあらたな治療法の確立が望まれた。

現在、GEM併用による術前短期重粒子線治療の第Ⅰ相臨床試験が進行中である。

術前重粒子線治療の意義

本研究の結果から、術前短期重粒子線治療を施行することによって術後局所再発のリスクを低減でき、さらに生命予後の延長に寄与することが示唆された。しかし、治療後早期に遠隔転移が出現し、局所治療が生命予後に寄与しない症例が多く含まれることが問題となつた。

現在、術前治療として化学療法あるいは化学放射線療法を施行する臨床試験が盛んに行われている^{5,6)}。これらの多くは約2~3カ月間の術前治療を行った後に手術を施行する治療スケジュールである。これは、早期に制御困難な遠隔転移が出現・進行し局所治療の意義が乏しい症例に対して、侵襲の強い不必要的手術を回避できるというメリットがある一方で、術前治療施行中に局所が進行することによって手術の時期を逸してしまっていうデメリットがある。術前短期重粒子線治療は、短期間で術前治療を終了させることや、重粒子線の強力な局所効果によって腫瘍増大により切除不能となるリスクは低い。一方で、遠隔転移が潜在するかどうかを吟味する期間は短く、このリスクをいかに排除するかが課題である。著者らは治療前PETが切除後の遠隔転移出現リスクの予測に有用であると考えている⁷⁾。治療前のさまざまな因子によって遠隔転移リスクを正確に予測することが可能であれば、術前短期重粒子線治療の適応患者をより正確に選別することが可能である。

また、術前短期重粒子線治療のメリットのひとつとして、術前治療が手術操作に影響を与えることが少なく、手術合併症を増やすことなく治療可能であることがあげられる。これは術前短期重粒子線治療ではX線による術前治療と比較して照射期間が短く、照射による線維化などの組織変化が出現する前に手術を終えることができるためであると考えられる。さらに、重粒子線は線量集中性が高いことから、照射の影響を受ける領域が狭いことも理由のひとつと考えられる。難易度の高

い臓癌手術において、手術操作に与える影響の少ない短期重粒子線治療のメリットは大きいと考える。

局所進行臓癌に対する

GEM併用重粒子線治療(12回/3wk)

2007~2012年に、切除不能局所進行臓癌に対するGEM併用重粒子線治療の線量増加第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験が施行された。12回/3wkでの照射を基本とし、まず重粒子線の線量を43.2 GyEで固定し、GEM用量を400, 700, 1,000 mg/m²と增量させ、その後GEM 1,000 mg/m²で固定し線量を45.6, 48.0, 50.2, 52.8, 55.2 GyEまで増加させる2段階のdose escalationを行った。対象は組織学的に確定診断の得られた切除不能な局所進行臓癌であるが、具体的には画像診断により腹腔動脈幹あるいは上腸間膜動脈への浸潤があり切除不能と判断され、かつ遠隔転移がない症例である。傍大動脈リンパ節転移が疑われる症例については、リンパ節を照射範囲に含むことが可能であれば治療対象としている。

72例にGEM併用重粒子線治療が施行され、全例で予定どおりの重粒子線治療を完遂した。用量・線量制限毒性(DLT)を3例(4%)に認めた(Grade 4血球減少2例、Grade 3胆管炎1例)。Grade 3以上の急性期有害事象として骨髄抑制

(53%)、食欲不振(8%)、胆管炎(1%)を認めた。Grade 3の晚期有害事象として、50.4 GyE照射された1例で照射8カ月後に胃潰瘍・出血を認めたが、内科的治療で改善した。そのほか、重篤な有害事象を認めなかった。GEM 1,000 mg/2併用、線量増加においてこれらの有害事象の頻度が増加する傾向はみられなかつたが、50.4 GyE以降Grade 2以下の胃・十二指腸粘膜障害の頻度はやや増加する傾向(10%)にあったことから、さらなる線量増加によって重篤な晚期有害事象が出現する可能性を回避するために、55.2 GyEにて線量増加を終了することとした。その後の経過観察にてあらたなGrade 3以上の障害はみられていない。

局所制御に関してはRECIST基準(「サイドメモ1」参照)に準拠して判定を行うことを基本とするが、FDG-PETを補助的な診断方法として用い、サイズ増大がない場合でも、FDG-PETでの集積が増加した場合や治療後6カ月経過しても集積が残存している場合に再発・再燃と判断して評価した(PET基準)。全症例のRECIST基準およびPET基準における2年局所制御率はそれぞれ80%, 30%であった。2年生存率は38%であった。線量増加とともに局所制御率、生存率の向上が得られ、45.6 GyE以上照射された高線量群47例の2年局所制御率(PET基準)、2年生存率、生存期間中央値はそれぞれ52%, 49%, 22.5カ月であった。



RECIST基準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

RECIST基準はもともと、抗癌剤に対する腫瘍の客観的な縮小効果を定義するために作成されたガイドラインである。標的病変の大きさ(最長径を用いる)を記録して評価する。

- ① 完全奏効(complete response: CR):すべての標的病変の消失。
 - ② 部分奏効(partial response: PR):治療前と比較して30%以上減少。
 - ③ 進行(progressive disease: PD):治療開始以後に記録された最縮小時と比較して20%以上増加。
 - ④ 安定(stable disease: SD):上記のいずれにもあてはまらない状態。
- の4つに分類される。

局所進行臓癌に対する重粒子線治療の意義

臓癌は低酸素細胞であることが知られており、放射線抵抗性の原因のひとつである。X線のような低LET(linear energy transfer)線(「サイドメ



線エネルギー付与(LET)

放射線は物質を通過する際にエネルギーを物質に付与し、自らのエネルギーを失う。放射線の飛跡に沿って単位長さ当たりに物質が受け取るエネルギー量を、線エネルギー付与(linear energy transfer: LET)とよぶ。一般にLETの大きな放射線ほど生体に与える影響は大きくなる。重粒子線は高LET線であり、X線や陽子線よりも高い抗腫瘍効果が期待される

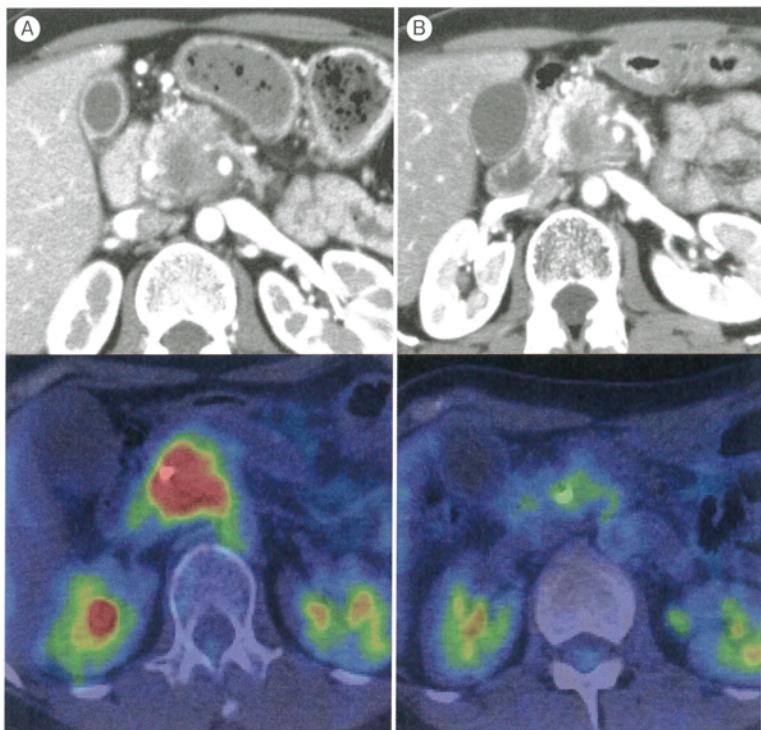


図 1 重粒子線治療後の画像変化

70歳代女性、脾頭部癌に対する重粒子線治療(55.2 GyE/12回)前後の画像。
A: 造影CT(上)にて腫瘍内部は不均一に増強され、PET(下)では腫瘍全体に異常集積がみられる。
B: 治療3カ月後の画像、造影CT(上)では腫瘍サイズに変化はない。しかし、PET(下)では腫瘍への集積は消失している。

モ2」参照)では酸素の有無が殺細胞効果に大きく影響するのに対して、重粒子線のような高LET線では低酸素細胞に対しても常酸素細胞と同様に殺細胞効果を示す⁸⁾。近年では幹細胞のような治療抵抗性細胞に対しても重粒子線が有効であるとの報告がある⁹⁾。また、脾周囲には放射線感受性の高い重要臓器(消化管、肝、腎、脊髄など)が近接し、これらを避けつつ腫瘍に高い線量を投与する必要がある。重粒子線はX線と比べて線量集中性が高いことから、この点においても有利である。脾癌に対する放射線治療として重粒子線は非常に優れた特徴をもっており、理想的な治療法といえる。

しかし、脾癌に対する重粒子線治療の局所効果を正確に評価することは容易ではない。重粒子線治療による抗腫瘍効果がサイズ変化として出現するには、すくなくとも数カ月~数年を要する。さらに、照射後の線維化などの修飾によってCT上

は軟部影が消失することなく残存するため、照射後変化か腫瘍残存かの鑑別が困難な場合も多い。また、腫瘍再燃時も同様であり、再燃に伴い造影CTにおける軟部陰影の増強効果に変化が出現し、さらにサイズが20%以上増大するまでにはある程度の時間を要する。明らかに増大していくころにはすでに遠隔転移が出現し、それらが制御困難となっていることが少なくない。

予後の短い局所進行脾癌に対する局所効果の評価法として、従来のサイズ変化のみによる効果判定のみでは不十分である。著者らは治療効果判定および再燃時の早期診断としてFDG-PETが有用であると考えている。重粒子線治療後の効果が比較的早く出現する症例では治療後1カ月ごろにFDGの集積が低下しはじめる。十分な効果が得られた症例では、治療半年後にはFDG集積はほぼ消失し、画像上viableな腫瘍は消失したと考えられる。この段階においてもCTではサイズの変化

がそれほど明らかではないことも多く経験する(図1)。腫瘍再燃時もやはり同様で、CT上の変化が出現する以前にPETでの変化が先行して出現する。できるかぎり正確に局所効果を評価し、さらにそれがどの程度生命予後の延長に寄与するかを知ることが重要である。前述の線量増加試験において高線量群(45.6 GyE以上照射群)で局所制御向上、生存期間延長が得られたことは、局所進行膵癌に対する局所治療の有効性を裏づける結果であると考える。

この線量増加試験では晚期有害事象の出現を懸念して55.2 GyEで線量増加を終了したが、その後の経過観察でG3以上の晚期有害事象を認めなかつたことから、55.2 GyEを推奨線量としている。治療効果の点ではさらなる線量増加を検討するべきであるが、周囲に近接する放射線感受性の高い正常組織への配慮が必要であり、あらたな技術開発によってより安全に線量増加を行うことが望まれる。

現在、放医研では次世代照射システムとして、三次元スキャニング照射および回転ガントリーの開発を進めている。三次元スキャニング照射は頭頸部領域など静止している領域に対してはすでに実用化されているが、膵癌のように呼吸や消化管の蠕動によって標的の位置や形状が変動する腫瘍への照射はまだ実現されていない。三次元スキャニング照射の詳細については他稿を参照されたい。この三次元スキャニング照射を用いることによって複雑な標的の形状に合わせたより正確な照射が可能となることや、標的内部において放射線抵抗性領域への集中的な線量増加を行うことが容易となることなど、よりよい線量分布を柔軟に形成できることが利点としてあげられる。また、回転ガントリーを開発することによって現在の水平・垂直方向の固定2方向のみからの照射に比べて、重要臓器を避けるために最適な照射方向を自由に選択できることや、患者の負担軽減、治療の効率化が期待される。これらの次世代照射システムを組み合わせることによって、より高い局所制御、長期予後の改善が期待される。

おわりに

重粒子線治療は、従来のX線治療と比較して線量集中性に優れること、殺細胞効果が高いことから、周囲組織への影響が少なく局所制御効果の高いことが特徴である。手術あるいは化学療法との併用においても副作用を増強させることはなく、既存の治療を邪魔することなく安全に施行可能であることは大きなメリットといえる。また、膵癌に対する根治治療を追求するためには潜在する遠隔転移のリスクをいかに排除できるかということが重要である。治療前検査において重粒子線治療に適した症例を正確に抽出できる予後予測因子の解析を行うことも今後の課題である。

現在、重粒子線治療施設は増加傾向にあり、膵癌に対する重粒子線治療も放医研のみならず、群馬大学、九州国際重粒子線治療がんセンターの3カ所で施行できるようになった。重粒子線治療が多くの膵癌患者にとってよりよい選択肢のひとつとなるよう、重粒子線治療のさらなる普及が期待される。

文献

- 1) Stocken, D. D. et al.: Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, **92**: 1372-1381, 2005.
- 2) Moore, M. J. et al.: 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.
- 3) Ueno, H. et al.: 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.*, **31**: 1640-1648, 2013.
- 4) Shinoto, M. et al.: Phase 1 trial of preoperative, short-course carbon-ion radiotherapy for patients with resectable pancreatic cancer. *Cancer*, **119**: 45-51, 2013.
- 5) Takahashi, H. et al.: Preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann. Surg.*, **258**: 1040-1050, 2013.
- 6) Andriulli, A. et al.: Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Ann. Surg. Oncol.*, **19**: 1644-1662, 2012.
- 7) Shinoto, M. et al.: Usefulness of 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as predictor of distant metastasis in preoperative carbon-ion radiotherapy for pancreatic cancer. *Anticancer*

- Res.*, **33** : 5579–5584, 2013.
- 8) Antonovic, L. et al. : Clinical oxygen enhancement ratio of tumors in carbon ion radiotherapy : The influence of local oxygenation changes. *J. Radiat. Res.*, **55** : 902–911, 2014.
- 9) Oonishi, K. et al. : Different effects of carbon ion beams and x-rays on clonogenic survival and DNA repair in human pancreatic cancer stem-like cells. *Radiother. Oncol.*, **105** : 258–265, 2012.

* * *