

## 通常型膵癌

## 治療 放射線療法

## 術前化学放射線療法

Preoperative chemoradiation for pancreatic cancer

中村 聡明

II

各

論

Key words : gemcitabine, S-1, 照射野

## はじめに

膵癌は生物学的悪性度が高いうえに、周囲浸潤や遠隔転移を起こしやすく、消化器癌の中で最も予後が悪い。膵癌罹患率と死亡率はともに増加の一途にあり、しかも罹患数と死亡数がほぼ同数と、極めて難治性である。唯一の根治的治療は外科的治療であるが、手術のみで根治を得られる症例は少なく、R0手術を施行したとしても、切除後の5年生存率は10-20%にとどまる。

切除成績不良の要因には局所再発と肝再発を高頻度にくたすことがあげられ、これらの再発を抑制することが膵癌切除の治療成績の向上に必須である。局所コントロールの改善を目指して拡大リンパ節・神経叢郭清が施行されてきたが、その効果については否定的な報告が多く、我が国の膵癌ガイドラインでも推奨されていない。したがって治療成績改善のためには、外科的切除に放射線療法、化学療法を組み合わせた集学的治療が必須であると考えられている。なかでも近年、術前化学放射線療法について良好な結果を示す報告が増加しており、その治療効果が注目されている。

## 1 意 義

現時点での、切除可能膵癌に対する我が国における標準治療は、JASPAC01試験に基づいて、‘速やかな外科的切除とS-1術後補助化学療法’である。しかし外科的切除術は侵襲が大きく、合併症やPS不良などの理由で、術後早期に十分な術後補助化学療法を行えない症例も経験される。術前化学(放射線)療法は、高い施行率で十分な補助療法を施行できるという面もあり、術後補助療法と異なる効果が期待できる。

術前化学放射線療法の臨床的意義として、大きく3つが考えられる。

(1) 局所制御：原発巣および周囲浸潤組織の腫瘍細胞量を減少させることで、切除断端の癌細胞陰性化(R0切除)を得られやすくなる。切除不能例(borderline resectable)症例を、切除可能とできる可能性がある。また術中操作による腫瘍散布を防止し、遠隔転移を制御する効果も期待できる。

(2) 症例選択：術前治療を行っても潜在的遠隔転移の顕在化を抑えることができない抗腫瘍治療抵抗性の症例を手術の対象から外すことができる。結果、切除術後の短期遠隔再発症例の減少が期待できる。

Satoaki Nakamura: Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine 京都府立医科大学 放射線診断治療学講座

表 1 主な術前化学放射線療法の報告

報告者	報告年	併用抗癌剤	放射線線量	R0 (%)	pN0 (%)	切除例の MST (mo)
White <sup>2)</sup>	2005	5-FU	50.4 Gy/28 fr	73	70	39
Talamonti <sup>3)</sup>	2006	GEM	36 Gy/15 fr	94	65	26
Evans <sup>1)</sup>	2008	GEM	30 Gy/10 fr	89	63	34
Varadhachary <sup>4)</sup>	2008	GEM+CDDP	30 Gy/10 fr	96	58	31
Le Scodan <sup>5)</sup>	2009	5-FU+CDDP	50 Gy/25 fr	81	46	12
Takahashi <sup>6)</sup>	2012	GEM	50 Gy/25 fr	98	83	56 % at 5y

MST: median survival time, GEM: ゲムシタピン, CDDP: シスプラチン.

(3) 転移抑制: 術前に十分な抗癌剤治療を施行することで, 潜在的転移を有する症例における遠隔再発を抑制することができる.

## 2 治療成績

術前補助療法として放射線化学療法と化学療法のどちらを選択すべきか, あるいは化学療法を先行して遠隔転移が出てこない症例に限って放射線化学療法を加えるべきか様々な意見がある. 放射線化学療法の場合は, 放射線療法の併用抗癌剤として5-FUが長らく用いられてきたが, gemcitabine(GEM)の登場以降, GEM併用放射線療法も多く報告されるようになった. さらに我が国ではS-1も併用されている.

これまでの切除可能膵癌に対する術前化学放射線療法に関する主な報告<sup>1-6)</sup>を表1にまとめる. 多くで中央生存期間(MST)は20-30カ月以上であり, 良好な治療成績はR0切除率の上昇とリンパ節転移陰性率の向上に示されている.

米国では膵癌に対して術前化学放射線療法が積極的に行われてきた歴史がある. MD Anderson Cancer Centerからは切除可能膵癌に対するGEM併用術前化学放射線療法において, 切除率85%, 切除例のMST34カ月という成績が報告されている<sup>1)</sup>.

大阪府立成人病センターからは切除可能膵癌に対するGEM併用術前化学放射線療法において, 切除率84%, 切除例の5年生存率56%という成績が報告されている<sup>6)</sup>. さらにリンパ節転移陽性が遠隔転移, 神経周囲浸潤陽性が腹腔内再発の独立した予後不良因子であったとし,

これらの因子を有する症例は術後補助化学療法を積極的に考慮すべきとしている<sup>6)</sup>.

また術前補助療法(化学療法または化学放射線療法)の有用性を検討したメタアナリシスによると, 治療前に切除不能とされた腫瘍でも術前治療により33.2%(95%CI: 25.8-41.1%)は切除が完遂でき, MST20.5カ月(95%CI: 9-62カ月)と良好な成績であった<sup>7)</sup>.

## 3 照射範囲

術前化学放射線療法における照射範囲について, 現在のところコンセンサスはない.

R0切除率の向上を術前化学放射線療法の主な目的とすると, 照射範囲は膵原発巣を中心に周囲10-20mm程度に広げた限局した照射野が用いられうる. 局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法でも, 同様の限局照射を用いることが一般的であり(図1), 消化管への照射範囲が最小限となることで, 消化管毒性を減らす効果があることがわかっている<sup>8)</sup>.

R0切除率の向上に加え, リンパ節転移陰性率や神経周囲浸潤陰性率の向上も目的とする場合, 照射範囲は所属リンパ節, 膵外神経叢など原発巣周囲の領域を含んだものとなる. 限局照射と比較して照射範囲は広くなり, GEMやS-1併用放射線療法を成立させるためには, 消化管の照射体積を小さくし, 腹側の照射体積を最小限とするなどの照射範囲設定に工夫が必要となる. 照射方向は両側腎臓, 肝臓, 脊髄などとの位置関係に留意し, 5門以上の多門照射が基本となる(図2). どの程度まで照射範囲を

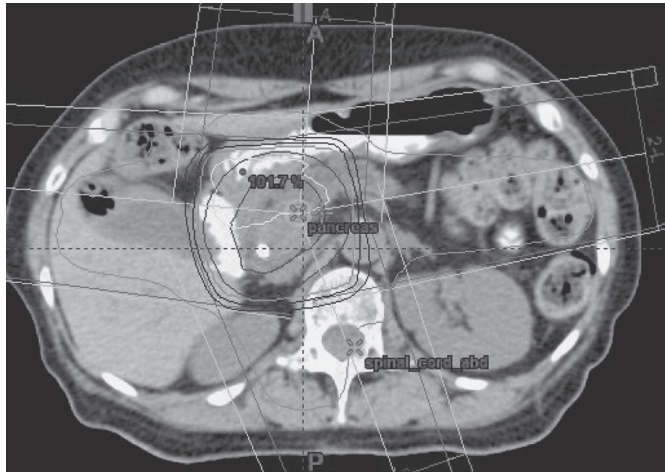


図1 局所進行切除不能膵癌の照射野(4門照射)

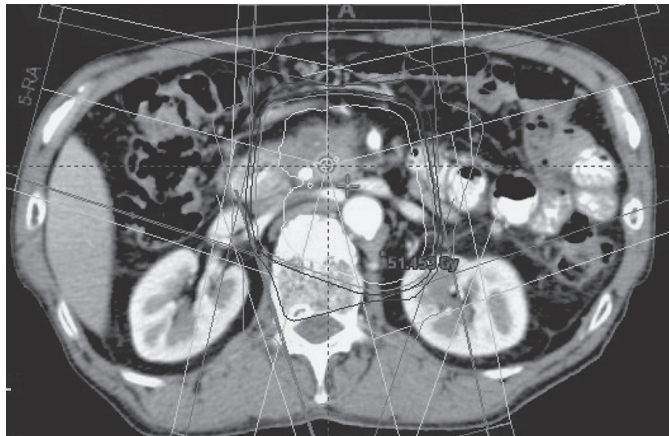


図2 術前化学放射線療法の照射野(5門照射)

絞り込むかについては、予定術式を考慮のうえで、放射線腫瘍医と外科医とで十分に協議を行う必要がある。

おわりに

膵癌に対する術前化学放射線療法の意義、成績、照射範囲について概説した。我が国でも、

膵癌補助化学療法研究グループ(JASPAC)や膵癌術前治療研究会(PREP)にて術前化学放射線療法の意義を探る多施設臨床試験が施行中である。今後は、これら前向き臨床試験の蓄積により術前化学放射線療法の有効性の科学的根拠を作り上げていく必要がある。

文献

- 1) Evans DB, et al: Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 26: 3496-3502, 2008.
- 2) White RR, et al: Significance of histological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 12: 214-221, 2005.

- 3) Talamonti MS, et al: A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* **13**: 150-158, 2006.
- 4) Varadhachary GR, et al: Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* **26**: 3487-3495, 2008.
- 5) Le Scodan R, et al: Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann Oncol* **20**: 1387-1396, 2009.
- 6) Takahashi H, et al: Perineural invasion and lymph node involvement as indicators of surgical outcome and pattern of recurrence in the setting of preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* **255**: 95-102, 2012.
- 7) Gillen S, et al: Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* **7**: e1000267, 2010.
- 8) Murphy JD, et al: Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **68**: 801-808, 2007.

|||||