

切除不能局所進行膵癌に対する治療戦略 —とくに放射線化学療法の延命およびQOLに対する有用性について—

¹新地洋之, ²高尾尊身, ¹前村公成, ¹野間秀歳, ¹上野真一, ¹迫田雅彦, ¹久保文武,
¹夏越祥次, ³平木嘉幸, ³中條政敬, ¹愛甲 孝

¹鹿児島大学腫瘍制御学・消化器外科, ²鹿児島大学フロンティアサイエンス研究推進センター,
³鹿児島大学放射線診断治療医学
(原稿受付 平成17年7月19日)

Length and Quality of Survival Following Chemo-radiation Therapy for Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer

¹Hiroyuki SHINCHI, ²Sonshin TAKAO, ¹Kosei MAEMURA, ¹Hidetoshi NOMA, ¹Shinichi UENO,
¹Masahiko SAKODA, ¹Fumitake KUBO, ¹Shoji NATSUGOE, ³Yoshiyuki HIRAKI, ³Masayuki NAKAJO,
and ¹Takashi AIKOU

¹Department of Surgical Oncology and Digestive Surgery, ²Frontier Science Research Center,
and ³Department of Radiology, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Abstract

Background and Purpose: Pancreatic cancer is a morbid disease with a dismal prognosis particularly in cases of unresectable tumor. The purpose of this study was to evaluate whether external-beam radiotherapy (EBRT) with concurrent chemotherapy affects the length and quality of survival in patients with locally unresectable pancreatic cancer.

Methods: Fifty-eight patients with histologically proven locally advanced and unresectable pancreatic cancer without distant metastases were evaluated in this retrospective study. Twenty-seven patients received EBRT (50.4 Gy/28/fractions) with concurrent twice-weekly gemcitabine (40 mg/m²/day) (GEM+RT group), 16 patients received EBRT with concurrent continuous infusion 5-FU (200 mg/m²/day) (5-FU+RT group), and 15 patients received best supportive care only without chemoradiation therapy (BSC group), respectively. The length and quality of survival were analyzed and compared among the three groups.

Results: The median survival and 1-year survival rate of 13.2 months and 56% in the 5-FU+RT group and 12.8 months and 53% in the GEM+RT group was significantly better than the respective 6.4 months and 0% in the BSC group. 2-year and 3-year survival rate of 35% and 13% in the GEM+RT group was insignificant but better than that of 6% and 0% in the 5-FU+RT group (p=0.1). The average monthly Karnofsky score of 77 in the 5-FU+RT group and 75 in the GEM+RT group, a quality of life indicator, was significantly higher than the 65.5 in the BSC group. The number of hospital days per month of survival was significantly smaller in the chemoradiation group than in the BSC group.

Conclusions: External-beam radiotherapy with concurrent chemotherapy increased the length and quality of survival as compared to no chemoradiation and provided a definite palliative benefit for patients with unresectable pancreatic cancer. Gemcitabine-based chemoradiation appears to show a further longer survival than 5-FU-based chemoradiation and provides a first-line treatment.

Key words: external-beam radiotherapy, continuous 5-FU infusion, gemcitabine, unresectable pancreatic cancer, length and quality of survival.

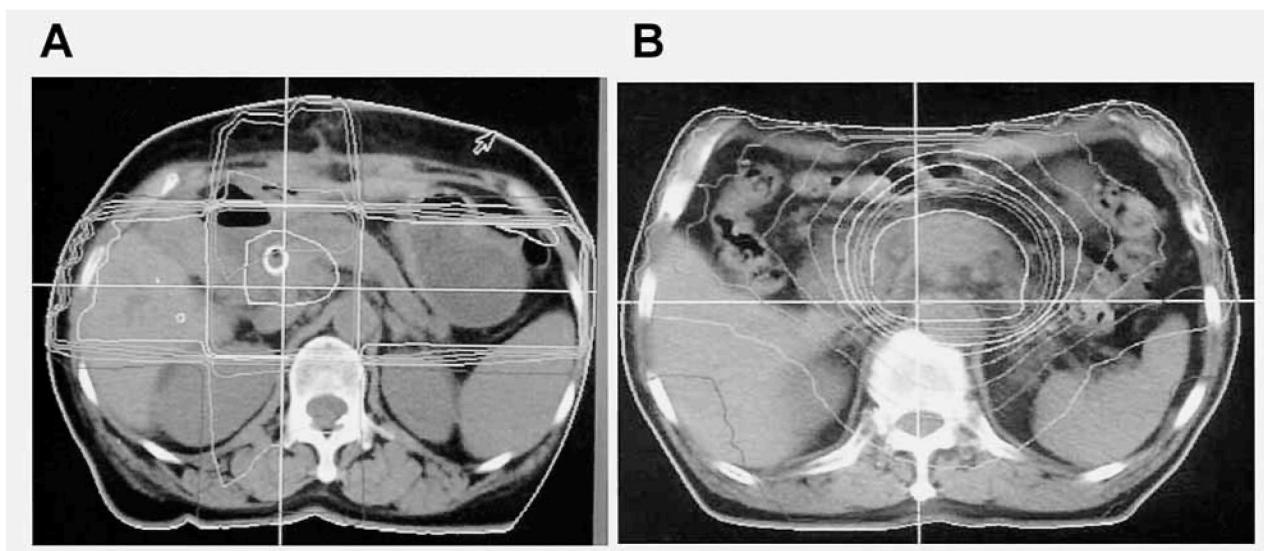


Fig. 2. External-beam radiotherapy was delivered using a four-field technique (A) or a conformal technique (B).

統計学的解析にはStat View Version.5(SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)を用い、群間の有意差検定は、 χ^2 test, *t*-testを用いて算出した。Kaplan-Meier法により生存率、生存期間中央値(Median)を算出し、Log-Rank testを用いて検討した。 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

なお治療の実施に先立ち、倫理性・科学性について鹿児島大学臨床試験倫理委員会の承認を得た。また文書にて患者の同意を得た後に治療を実施した。

結 果

BSC群および5FU併用群、GEM併用群の3群間で、背景因子(年齢、性差、入院時Karnofsky Performance Score、開腹の有無、腫瘍占拠部位、腫瘍の大きさ)について有意差はなかった。

全症例58例の生存期間は診断確定後2~36.2か月であった。平均生存期間は9.7か月、Medianは13.2か月であった。各群の生存成績およびQOL成績をTable 1に示す。平均生存期間およびMedian、1年生存率は、BSC群6.2か月、6.4か月(2.0~11.2か月)、0%で、5FU併用群12.9か月、13.2か月(6.5~32.2か月)、56%、GEM併用群17.3か月、MST12.8か月(4.5~36.2か月)、53%であり、BSC群に比べ、5FU併用群およびGEM併用群が有意に予後良好であった。5FU併用群とGEM併用群はMedianおよび1年生存率はほぼ同等であったが、2年および3年生存率は5FU併用群6%、0%で、GEM併用群35%、13%で、有意差はなかったが、5FU併用群よりGEM併用群がさらに予後良好であった(Fig.3)。

Karnofsky Performance Scoreの月毎平均ではGEM併用群75、5FU併用群77、BSC群66とGEM併用群と5FU併用

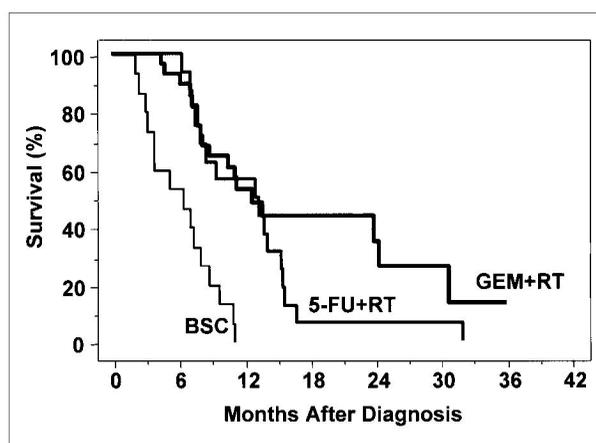


Fig. 3. The actuarial survival curves of patients comparing gemcitabine based chemoradiotherapy (GEM+RT, n = 27), 5-FU based based chemoradiotherapy (5-FU+RT, n = 16) and best supportive care groups (BSC, n = 15). 5-FU vs. BSC, $p < 0.05$; GEM vs. BSC, $p < 0.05$; GEM vs. 5-FU, $p = 0.12$.

群が、BSC群より有意に良好であった(Table 1)。総入院日数(他病院入院も含む)は3群において差はみられなかったが、生存期間を1か月に換算した入院日数はGEM併用群10日、5FU併用群12日、BSC群19日とGEM併用群と5FU併用群が有意に入院期間が短かった。鎮痛効果はGEM併用群80%、5FU併用群78%と両者とも同様に良好な効果を認めた。

化学放射線療法の効腫瘍効果は、5FU併用群がPR 31%、NC 56%、PD 13%、GEM併用群がPR 43%、NC 43%、PD 14%であり、ほぼ同等の効果を認めた。National Cancer Institute (NCI)-Common Toxicity Criteriaに基づいた有害事象は、GEM群が5FU群に比べ、白血球減少の頻度が高かったが、両群とも重篤な合併症や化学放

Table 1. Comparison of length and quality of survival in therapy groups*

	BSC only (n=15)	5FU+EBRT (n=16)	GEM+EBRT (n=27)
Length			
Mean(months)	6.2	12.9 ^a	17.3 ^b
Median(range,months)	6.4(2.0-11.2)	13.2(6.5-32.2) ^a	12.8 ^b (4.5-36.2)
1-yr survival(%)	0	56 ^a	53 ^b
2-yr survival(%)	0	6	35 ^{b,c}
3-yr survival(%)	0	0	13
Quality			
Pain relif by chemoradiotherapy(%)	NA [*]	78	80
Average of monthly Karnofsky scores	66	77 ^a	75 ^b
Total Hospital days including other hospitals	99	115	110
hospital days per month of survival	19.0	12.3 ^a	10.2 ^b

*BSC, best supportive care; EBRT, external beam radiotherapy; GEM, gemcitabine; NA, not available.

^a $p < 0.05$, vs BSC only. ^b $p < 0.05$, vs BSC only. ^c $p = 0.12$, vs 5FU+EBRT.

Table 2. Comparison of toxicity between 5-FU and gemcitabine groups* (NCI-Common Toxicity Criteria)

	5FU+EBRT (n=16)		GEM+EBRT (n=27)	
	Grade3	4	3	4
Leukopenia(%)	7	0	41 ^a	0
Anemia	0	0	7	0
Thrombopenia	0	0	7	0
Nausea/vomiting	7	0	0	0
Fever	0	0	4	0

*EBRT, external beam radiotherapy; GEM, gemcitabine. ^a $p < 0.05$, vs 5FU+EBRT.

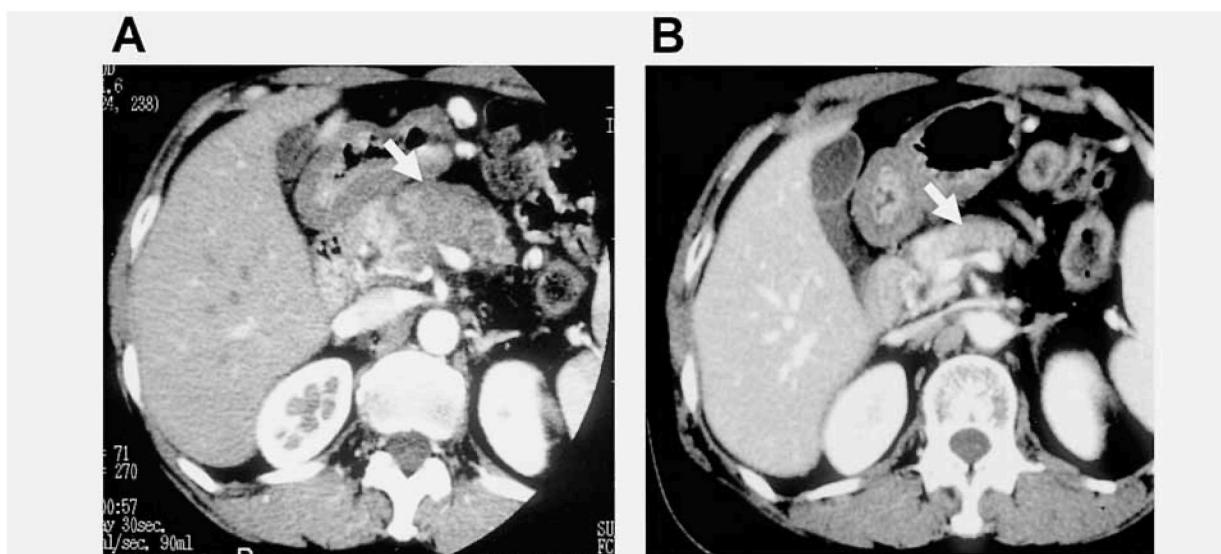


Fig. 4. Abdominal CT scan from a patient showed a pancreatic body cancer before (A) and 3 months after (B) gemcitabine based chemoradiotherapy. A marked shrinkage of the tumor was observed after chemoradiotherapy (white arrow).

放射療法による死亡は認めなかった (Table 2)。

化学放射線療法を施行した1例を提示する。症例は51歳、女性で膵体部に腹腔動脈および門脈浸潤を認める5.2×3 cm大の膵癌を認める (Fig. 4A)。GEM併用放射線治

療後2×1 cm大へ、縮小率87%と著明な腫瘍の縮小を認めた (Fig. 4B)。背部痛も消失し、良好なQOLを維持しながら、治療後32か月生存された。

考 察

明らかな遠隔転移を認めない切除不能局所進行膵癌に対しては、これまでに欧米において放射線化学療法と、放射線療法単独あるいは化学療法単独とを比較する4つの無作為比較試験が行われ^{5,6,10,11)}、このうち3つの比較試験で放射線化学療法の生存期間が有意に良好であると報告された。すなわち、放射線療法に化学療法を併用することで増感作用が認められ、この併用療法により生存期間の延長が得られるようになったと報告されている。これらの成績より局所進行膵癌に対して放射線化学療法が標準的治療と位置づけられている。放射線化学療法には主に5-FUが、放射線併用薬剤として用いられてきた。

われわれは1997年より5-FUを併用した体外放射線治療を開始し、2001年までの間に放射線化学療法を施行した16例と放射線化学療法を施行しなかったBest supportive care 群15例を prospective に検討した結果、Medianおよび1年生存率は放射線化学療法群13.2か月、56%、BSC群6.4か月、0%で、放射線化学療法にて明らかに生存期間の延長を認めた。BSC群では全例1年以内に死亡したのに対し、放射線化学療法群では半数以上が1年以上生存（最長32か月）を認めた。Medianで約2倍の延長を認めた⁷⁾。諸家の報告^{5,6,8,12-14)}によると、medianが5～16か月といわれており、われわれの成績もそれらに匹敵するものであった。生存延長効果の要因として、5-FUを併用した放射線化学療法により、5-FUが放射線増感剤としての局所効果と化学療法剤としての全身効果をもたらした可能性が示唆された。また興味ある知見として、放射線化学療法群ではBSC群に比べ、肝転移および腹膜播種の出現頻度が有意に低かった(31% vs. 64%)ことより、放射線化学療法による局所への効腫瘍効果が遠隔転移を抑制した可能性が示唆された。

5-FUを併用した放射線化学療法は延命効果のみならず、QOLの長期改善も認めた。すなわちperformance statusの改善、在院期間の短縮つまり在宅期間の増加などが認められた^{7,9)}。多くの切除不能膵癌患者は、癌性疼痛、食欲不振、体重減少などの症状を有するため、これらの症状を軽減、緩和させることが非常に重要である。放射線化学療法は、膵癌の腹腔神経叢浸潤に伴う腹痛、背部痛を有する症例の80%に平均6か月にわたり、疼痛の消失あるいは軽減を認めた。腹腔神経叢への照射による鎮痛効果がQOLを改善させた一因と思われた。放射線化学療法により、効腫瘍効果のみならずQOLが向上したことも、生存期間の延長に十分寄与していたことが示唆された。

切除不能局所進行膵癌に対するさらなる成績の向上をめざして、2001年4月より抗癌剤をgemcitabine (GEM: ジェムザール[®])に変更し、GEM併用放射線療法を開始した。さらに体外放射線治療に対して原体照射法を導入開始した。gemcitabineはara-Cと類似構造を持つヌクレオシド誘導体である。代謝拮抗剤に分類される抗癌剤で、細胞内でリン酸化され、gemcitabine三リン酸となってDNAの合成を阻害する¹⁵⁾。gemcitabineと5-FUの比較試験(第Ⅲ相試験)が海外で行われ、gemcitabine群のほうが、生存期間および症状緩和効果に関して有意に優れていることが1997年報告された¹⁶⁾。2001年4月本邦で認可され、現時点では、gemcitabineが膵癌化学療法の第一選択薬といわれている。また5-FUと同様gemcitabineも強力な放射線増感作用を有することが明らかになっており、国内外で放射線併用でのPhase I、およびⅡの臨床試験が報告されており¹⁷⁻²⁰⁾、現在各地で精力的に検討されている。

当科でのGEM併用放射線治療27例の成績は、平均生存期間、中央値および1年生存率が各々17.3か月、12.8か月、53%であり、諸家の報告¹⁷⁻²⁰⁾と同等であった。また5-FU併用放射線治療と比較した場合、有意差はなかったが2年および3年生存率が5FU併用群6%、0%に対し、GEM併用群35%、13%で、GEM併用群が5FU併用群よりさらに延命効果を認めた。今後さらなる症例の蓄積による検討を要する。症状緩和効果、QOL改善については両群とも同様に良好な成績であった。有害事象についてGEM群が5FU群に比べ、白血球減少の頻度が高かったが、両群とも重篤な合併症や化学放射線療法による死亡は認めなかった。

以上より、切除不能局所進行膵癌に対する治療方針として、5-FUに代わりgemcitabineを主体とした放射線化学療法がfirst lineとなりうることが示唆された。さらに、今後最適な使用量決定^{17,18)}、適切な照射手技や分割法の選択²¹⁾、温熱療法の併用、他の抗癌剤²²⁾や分子標的薬剤²³⁾との併用などの工夫により、“延命・症状緩和”から“根治”をめざした放射線化学療法が期待される。

結 論

切除不能局所進行膵癌に対する化学療法併用体外放射線療法は、無治療(Best supportive care)に比べ、明らかに延命効果およびQOLの向上を認めた。またgemcitabine併用放射線療法は5-FU併用放射線療法よりさらに生存期間の延長を認め、新しい治療戦略として第一選択となりうる有用な治療法と思われる。

文 献

- 1) 松野正紀. 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. 膵臓 2003; 18: 97-169.
- 2) 高尾尊身, 又木雄弘, 前村公成, 夏越祥次, 新地洋之, 愛甲 孝. 膵癌の治療戦略—分子生物学的アプローチによる血行性転移の予測—. 外科治療 2003; 88: 79-85.
- 3) 奥坂拓志. 膵癌の化学療法の位置づけ. 胆と膵 2003; 24: 621-626.
- 4) Lillemoie KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993; 217: 447-455.
- 5) Gastrointestinal Tumor Study Group. 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. *Cancer* 1981; 48: 1705-1710.
- 6) 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.
- 7) Shinchi H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S, Aikou T. Length and quality of survival following external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil Infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 146-150.
- 8) Grieco A, Long C. Investigation of the Karnofsky performance score as a measure of quality of life. *Health Psychol* 1984; 3: 129-142.
- 9) Shinchi H, Takao S, Nishida H, Aikou T. Length and quality of survival following external beam radiotherapy combined with expandable metallic stent for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2000; 75: 89-94.
- 10) Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, Colby MY, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865-867.
- 11) 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.
- 12) Fisher BJ, Perera FE, Kocha W, Tomiak A, Taylor M, Vincent M, et al. Analysis of the clinical benefit of 5-fluorouracil and radiation treatment in locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 291-295.
- 13) Whittington R, Neuberg D, Tester WJ, Benson AB, Haller DG. Protracted intravenous fluorouracil infusion with radiation therapy in the management of localized pancreaticobiliary carcinoma: a phase I Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 227-232.
- 14) Ishii H, Okada S, Tokuyue K, Nose H, Okusaka T, Yoshimori M, et al. Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1516-1520.
- 15) 板倉 淳, 川井田博充, 松田 啓, 藤井秀樹, 松本由朗, 北原史章, ほか. 放射線療法とGemcitabine. 肝胆膵 2003; 46: 769-777.
- 16) Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413.
- 17) Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, Eagle KS, Case LD, Poole ME, et al. Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 1999; 17: 2208-2212.
- 18) Ikeda M, Okada S, Tkuuye K, Ueno H, Okusaka T. A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2002; 86: 1551-1554.
- 19) 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.
- 20) Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, Faraggi D, Gaitini D, Mizrahi S, Kuten A. Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients

- with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2002; 81: 138-143.
- 21) Ceha HM, van Tienhoven G, Gouma DJ, Veenhof CH, Schneider CJ, Rauws EA, et al. Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2222-2229.
 - 22) Okada S, Okusaka T, Ito Y, Ueno H, Ikeda M. A phase II and pharmacokinetic trial of S-1 in patients with advanced pancreatic cancer. *Am Soc Clin Oncol* 2002; 38: 682.
 - 23) Xiong HQ, Abbruzzese JL. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy for pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2002; 29: 31-37.