



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 手術不能膵臓癌に対するゲムシタビン同時併用放射線化学療法  |
| Author(s)    | 山崎, 秀哉; 西山, 謹司; 小泉, 雅彦  |
| Citation     | 日本医学放射線学会雑誌. 2004, 64(4), p. 216-219  |
| Version Type | VoR   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/18235">https://hdl.handle.net/11094/18235</a> |
| rights       |   |
| Note         |   |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 手術不能膵臓癌に対するゲムシタビン同時併用放射線化学療法

山崎 秀哉 西山 謹司 小泉 雅彦

大阪府立成人病センター放射線治療科

**Concurrent Chemoradiotherapy Using Full-dose Gemcitabine for Patients with Unresectable Pancreatic Cancer**

Hideya Yamazaki, Kinji Nishiyama, and Masahiko Koizumi

To examine the feasibility of radiotherapy with a full dose of gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> once a week) for unresectable pancreatic carcinoma, we treated 15 patients with 50Gy/25fractions/5 weeks concurrent chemoradiotherapy using a limited irradiation field. Eleven patients completed treatment. No lethal side effects were seen during and after these therapies. Two patients quit therapy because of tumor progression; one patient quit radiotherapy owing to general fatigue and nausea; and the other patient stopped gemcitabine administration owing to a grade 4 hematological adverse event. As only two patients stopped this protocol as a result of untoward effects of treatment, limited-field radiotherapy enabled us to treat pancreatic cancer with full-dose gemcitabine.

Research Code No.: 606.5 Liver and pancreas

Key words: Pancreatic cancer, Gemcitabine, Radiotherapy

Received Dec. 18, 2003; revision accepted Feb. 12, 2004

Department of Radiation Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease

別刷請求先  
〒537-8511 大阪市東成区中道1-3-3  
大阪府立成人病センター放射線治療科  
山崎 秀哉

## はじめに

膵臓癌に対する放射線治療は古くから行われてきたが明らかな成績向上をもたらしたとはいえない<sup>1)</sup>。近年のコンピュータ技術の進展により3次元原体照射が可能となり、CTを利用した高精度の照射が一般化した。上腹部照射による有害事象が多い膵臓癌の放射線治療においてGTV (Gross Tumor Volume)にマージンを付けたPTV (Planning Target Volume)に限局した照射と、週1回Gemcitabine (GEM)1g/m<sup>2</sup>投与(3週投与1週休薬)の同時併用を安全に行えたので報告する。

## 対象および方法

対象は2002年3月から2003年8月にかけて、手術不能進行膵臓癌に対してGEM同時併用放射線治療が行われた男：女=10：5の15名である。年齢は40～72歳(中央値59歳)、経過観察期間は3～16カ月(中央値8カ月)であった。全例PS 0-1であった。病期分類別ではStage IVA 9例、IVB 6例である(Table)。腫瘍の病期分類は膵臓癌取り扱い規約改定第5版に従った。

放射線治療はLinac 20 MV X線(Varian Medical system Co., Palo Alto, CA, USA)を用いて行われた。照射野はCT(日立メディコ, W1000)により取り込んだ画像をもとにCad-plan(Varian Medical System Co.)を使用して作成した。原発腫瘍および短径1cm以上のリンパ節をGTVとし、それに約1cmのマージンを付けたものをPTVとした。そのPTVに対して幅1cmのMLCを用い3～5mmのリーフマージンで照射野を作成した(Table)。原則的には前後左右の4門照射としたが1例2門、3例3門、1例で5門照射を用いた。線量評価点はアイソセンタで1回2Gy、週5回の5週間50Gyを投与した。PTVの体積と平均照射野面積はCad-planより求めた。

投与薬剤はGEM 1g/m<sup>2</sup>(Gemzar®, Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA)で、1クール3週投与1週休薬で経静脈投与した。後に同様の投与を放射線治療終了まで繰り返した。有害事象の評価はCTC(Common toxicity criteria, 2<sup>nd</sup> version)

Table Patient characteristics

| Case No | 年齢 | 性別 | 部位    | T | N | M | Stage | M部位                | T4 部位  | 投与線量 | PTV体積 (cc) | 平均照射野面積 (cm <sup>2</sup> ) | 局所効果 | 転帰 | 経過 (月) | 血液毒性スコア |            |        | 悪心・嘔吐<br>食思不振 | 中止・休止理由         | GEM投与 (回数) |
|---------|----|----|-------|---|---|---|-------|--------------------|--------|------|------------|----------------------------|------|----|--------|---------|------------|--------|---------------|-----------------|------------|
|         |    |    |       |   |   |   |       |                    |        |      |            |                            |      |    |        | WBC     | Neutrophil | HB PLT |               |                 |            |
| 1       | 49 | M  | Head  | 3 | 0 | 1 | IV4B  | Liver              |        | 50   | 317        | 58                         | NC   | AT | 12     | 0       | 0          | 0      | 0             |                 | 3          |
| 2       | 46 | M  | Tail  | 3 | 0 | 1 | IV4B  | Liver              |        | 50   | 159        | 51                         | PR   | AT | 7      | 0       | 0          | 0      | 0             | GOT173で休止あり     | 4          |
| 3       | 40 | M  | Tail  | 4 | 0 | 1 | IV4B  | Liver              | Spleen | 32   | 307        | 69                         | NC   | DT | 10     | 0       | 0          | 0      | 0             | 腹水増加で中止         | 2          |
| 4       | 55 | M  | Uncus | 4 | 0 | 0 | IV4A  | SMV                |        | 38   | 200        | 57                         | NC   | DT | 10     | 0       | 0          | 0      | 3             | 倦怠感、食思不振でRT中止   | 3          |
| 5       | 60 | M  | Head  | 4 | 0 | 0 | IV4A  | Celiac             |        | 50   | 182        | 50                         | NC   | DT | 12     | 0       | 0          | 0      | 0             |                 | 4          |
| 6       | 53 | M  | Head  | 4 | 0 | 0 | IV4A  | SMA                |        | 50   | 137        | 39                         | NC   | AT | 11     | 0       | 0          | 0      | 0             |                 | 4          |
| 7       | 59 | M  | Head  | 4 | 1 | 1 | IV4B  | Liver              | SMV    | 50   | 231        | 63                         | NC   | DT | 3      | 0       | 0          | 0      | 0             |                 | 5          |
| 8       | 67 | F  | Tail  | 4 | 0 | 0 | IV4A  | Spleen, Colon      |        | 42   | 363        | 88                         | PD   | DT | 3      | 0       | 0          | 0      | 0             | 腹水および大腸狭窄症状強く中止 | 3          |
| 9       | 57 | F  | Head  | 4 | 0 | 0 | IV4A  | Stomach, SMA       |        | 50   | 432        | 93                         | NC   | DT | 3      | 4       | 4          | 0      | 3             | 血液毒性によりGEM中止    | 1          |
| 10      | 54 | F  | Tail  | 4 | 0 | 1 | IV4B  | Skin               | PV     | 50   | 163        | 52                         | NC   | AT | 12     | 0       | 0          | 0      | 0             |                 | 4          |
| 11      | 60 | M  | Head  | 2 | 0 | 1 | IV4B  | Liver              |        | 50   | 242        | 72                         | NC   | AT | 3      | 0       | 0          | 3      | 0             |                 | 5          |
| 12      | 72 | M  | Body  | 4 | 0 | 0 | IV4A  | SMA                |        | 50   | 280        | 59                         | PR   | DT | 16     | 0       | 0          | 0      | 0             |                 | 3          |
| 13      | 64 | F  | Head  | 4 | 2 | 0 | IV4A  | Celiac             |        | 50   | 143        | 45                         | NC   | AT | 8      | 3       | 3          | 0      | 0             |                 | 4          |
| 14      | 72 | M  | Head  | 4 | 0 | 0 | IV4A  | SMA, SMV           |        | 50   | 158        | 46                         | NC   | AT | 8      | 3       | 3          | 0      | 3             |                 | 3          |
| 15      | 67 | F  | Tail  | 4 | 0 | 0 | IV4A  | Celiac, PV, Spleen |        | 50   | 307        | 76                         | NC   | AT | 4      | 0       | 0          | 0      | 0             |                 | 4          |

AT; alive with tumor, DT; death by tumor

い、血液毒性、非血液毒性を検討した。投与休止基準は白血球2000/uL未満、好中球1000/uL未満、血小板70000/uL未満、非血液毒性のうち悪心・嘔吐、食思不振、疲労、過敏症を除くCTC Grade 3以上とした。血液毒性の評価期間は放射線照射後の第1回目GEM投与までとした。放射線治療は計画線量50Gy投与例を完遂、GEM投与は放射線治療中3回以上投与例を完遂とし、両者とも完遂したものを治療完遂例とした。

本研究は当施設の倫理委員会の承認を受け行われており<sup>2)</sup>、文書による患者説明を行い同意書を得ている。

## 結 果

15例中11例で治療を完遂した。未完遂4例中2例は腫瘍の増大により放射線治療とGEMの両者が中止となり、他の2例中1例はGEM投与のみ中止、残る1例が放射線治療のみ中止となった。治療完遂例11例に照射のみ完遂した1例を加えた照射完遂12例では照射の一時中断はなかった。腫瘍増大例2例のうち1例は当初より肝臓転移・脾臓浸潤を伴う尾部癌(Case No. 3, Table 1)であり、治療中腹水が増加しGEMは2回のみ併用後MMCに変更、32Gyで放射線照射も中止となった。もう1例(Case No. 8)も尾部癌で当初より脾臓・大腸への直接浸潤が認められており大腸狭窄による腹膜炎・イレウス症状が増悪して42Gyにて照射・GEM共に中止となった。GEM投与のみ中止となったものは上腸間膜動脈に加え胃に直接浸潤した進行癌(Case No. 9)でGEM初回投与後白血球数660とGrade 4の血液毒性が出現し、回復後照射のみ50Gyまで続行された。放射線治療のみの中断例は全身倦怠感・食思不振が強くGEM 3回投与後38Gyで照射中止した上腸間膜静脈浸潤陽性例(Case No. 4)である。

治療完遂例11例での有害事象として血液毒性Grade 3が3例、非血液毒性Grade 3が1例に認められた。Grade 3血液毒性の内容は、GEM 5回投与後のヘモグロビン(HB)減少(Case No. 11)、GEM 3回投与後の白血球、好中球減少(Case No. 13)、GEM 3回投与後の白血球、好中球、血小板減少(Case No. 14)である。Case No. 11, No. 13の2例では回復がみられ、GEMの投与は再開されたが、Case No. 14では骨髄抑制が持続し、その後GEM投与は中止された。

非血液毒性を呈した1例ではGOT146の上昇がみられ、GEMは2週間の休薬後再開された。悪心・食思不振例は3例あり、Gradeは1, 2, 3、それぞれ1例ずつで治療休止例はなかった。

PTVは平均241cm<sup>3</sup>(137~431cm<sup>3</sup>)であり、平均照射野面

積は61cm<sup>2</sup>(39~93cm<sup>2</sup>)で100cm<sup>2</sup>を超えるものはなかった。局所効果はPR 2例、NC 11例、PD 2例であった。生存中央値は12月であった。

## 考 察

膵臓癌に対する補助療法として化学療法、放射線治療の有用性の報告はあるが、上腹部照射では有害事象が強く、標準的治療は確立していない。それぞれの病院がさまざまな補助療法を行っているのが現状である。

GEMはAra-Cと類似構造を持つヌクレオシド誘導体で、米国では手術不能膵臓癌に対する第一選択薬剤の一つとされている<sup>3)</sup>。またGEMは放射線増感作用も認められている<sup>4), 5)</sup>。本研究の対象とされた膵臓癌では従来標準とされてきた5Fu主体の放射線化学療法と比較してGEM併用が優れているとする報告もあり<sup>6), 7)</sup>、今後膵臓癌の放射線化学療法の主流になる可能性がある。しかしGEMの放射線併用スケジュールについては議論があり、GEM週1回投与から週2回投与などさまざまである<sup>8)-10)</sup>。本研究では潜在的病変・遠隔転移に対してはGEMの効果期待してGEM投与量を週1回単独投与推奨量1g/m<sup>2</sup>とした。併用療法としては比較的大量のGEMを用いたため、照射野をGTVとその直接浸潤範囲のみに限局した。今回の平均照射野面積は61cm<sup>2</sup>で最大でも平均100cm<sup>2</sup>を超えず、従来の照射野に比べ縮小できた。15例中有害事象での未完遂例は2例のみであり、高い完遂率が得られた。また腫瘍増大による未完遂例2例はいずれも尾部癌で、初診時既に高度進行癌であった。GEMによる主な有害事象は血液毒性であり、これは放射線治療で主体をなす消化管障害と重複せず、両者の併用における有害事象は許容しうる範囲におさまったと考えられた。McGinnらは同様に限局照射野でのGEM同時併用放射線治療をGEM量を1g/m<sup>2</sup>に固定し放射線量を3週間に24~42Gyまで3Gyずつ増加させたPhase I臨床試験を行った。42Gy/3週間では有害事象が多いため(1例の嘔吐Grade 4, 1例の胃十二指腸潰瘍, 2例の手術を要する2~7月後の晩期消化管障害), 36Gy/2.4Gy fractionsが安全だと報告している<sup>11)</sup>。彼らの推奨線量は晩期障害を考慮したもので、一回線量が2.4Gyであり、われわれの報告と比して総線量が少なめではあるがGEM 1g/m<sup>2</sup>を用いた点では同様の報告である。本法は今後検討すべき治療法である。

## 謝 辞

本研究の一部は厚生労働省がん研究助成金加賀美班(12-13)によった。

## 文 献

- 1) Abrams RA: Adjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma: what have we learned since 1985? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(Suppl): 3-9, 2003
- 2) 井岡達也, 飯石浩康, 東野晃司, 他: 手術不能の局所進行膵癌に対するゲムシタピン・放射線併用療法(第1相臨床試験). *日本癌学会誌* 37: 216, 2002
- 3) Abbruzzese JL: New applications of gemcitabine and future directions in the management of pancreatic cancer. *Cancer* 15 (Suppl): 941-945, 2002
- 4) Poggi MM, Kroog GS, Russo A, et al: Phase I study of weekly gemcitabine as a radiation sensitizer for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 670-667, 2002
- 5) Robinson BW, Shewach D: Radiation by gemcitabine in p53 wild-type and mutant MCF-7 breast carcinoma cell lines. *Clin Cancer Res* 7: 2581-2589, 2001
- 6) Li CP, Chao Y, Chi KH, Chan WK, et al: Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 98-104, 2003
- 7) Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al: Is the therapeutic index better with Gemcitabine based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 1293-1302, 2002
- 8) Wolff RA, Evans DB, Grave DM, et al: Phase I trial of gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Research* 7, 2246-2253, 2001
- 9) Lange SM, von Groeningen CJ, Meijer OW, et al: Gemcitabine-radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Euro J Cancer* 38, 1212-1217, 2002
- 10) Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, et al: A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Brit J Cancer* 86: 1551-1554, 2002
- 11) McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, et al: Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 19: 4202-4208, 2001