

Figure 1. Dose distribution in patients with unresectable disease using four portals.

Abbildung 1. Dosisverteilung bei Patienten mit irresektablem Karzinom und Verwendung von vier Portalen.

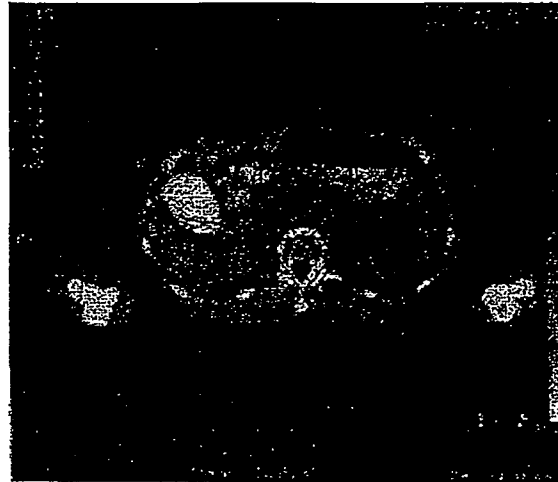


Figure 2. Dose distribution in preoperative patients using five portals.

Abbildung 2. Dosisverteilung bei präoperativen Patienten und Verwendung von fünf Portalen.

five fields as a single course of 50 Gy in 25 fractions over 5 weeks, using 6- or 20-MV photons (Clinac 2300, Varian Medical System Co.).

GEM administration was planned as a 30-min infusion weekly for 3 consecutive weeks every 4 weeks. Patients received prophylactic proton pump inhibitor before treatment. When compliance allowed, GEM alone continued thereafter, at 1,000 mg/m², three times weekly, every 4 weeks, depending on the response and toxicity. The administration of GEM was performed on weekday, so that several patients received GEM on Friday.

Toxicity was assessed with the aid of CTC (Common Toxicity Criteria, 2nd version) and Radiation Therapy Oncology Group toxicity criteria. GEM administration was postponed when hematologic toxicity (white blood cells < 2,000/μl, neutrophils < 1,000/μl, platelets < 70,000/μl, or hemoglobin < 6.5 g/dl) was detected, until those values had returned to normal range. In addition, if grade 3 or higher nonhematologic toxicity, excluding anorexia, appetite loss, and fatigue, or grade 4 or higher hematologic toxicity appeared, GEM administration was omitted and the dose administered next was reduced to 800 mg/m² (or 1 g/body or 600 mg/m² dependent on condition). Completion of treatment was defined as the administration of 50 Gy of radiotherapy and three or more concurrent GEM infusions.

Assessment of response was performed by WHO criteria. Partial response was identified, if the tumor regressed \geq 50% in follow-up CT examination.

Informed consent was obtained in written form from all patients. This concept of treatment was approved by the institutional review board.

For statistical analysis, survival data were estimated according to the Kaplan-Meier method, and were examined for significance with a log-rank test. All analyses used the conventional $p < 0.05$ level of significance.

Results

Feasibility and Toxicity

Of the 22 patients, 16 could complete the chemoradiotherapy (73%). No treatment-related death occurred during this study. Radiotherapy was discontinued in two patients; therefore, 50 Gy of radiotherapy was accomplished in 20 patients (91%). In the neoadjuvant preoperative group, all patients were able to receive 50 Gy of radiotherapy. Dose reduction or omission of GEM was necessary in five patients.

Both radiotherapy and chemotherapy had to be stopped in a patient with unresectable tail cancer due to peritonitis carcinomatosa. Radiotherapy had to be terminated in another patient with unresectable pancreatic cancer due to grade 2 fatigue and at his own volition. In addition to the patient with peritonitis described above, four patients required modification of GEM administration: two for hematologic toxicity (G3 thrombocytopenia occurred in two patients with previously existing liver dysfunction), one for eruption (drug changed to 5-FU), and one for the physician's decision to reduce the GEM dose due to patient's complaint. In total, hematologic toxicity grade 3 or higher was found in eight patients (36%; Table 2). Nonhematologic toxicity grade 3 was detected in a patient (5%) who required total parenteral nutrition with anorexia. Two patients showed eruptions (allergy grade 2 reaction). One patient (4%) experienced gastric ulcer 8 months after radiotherapy, which could be treated with medication.

Table 2. Acute toxicity of concurrent chemoradiotherapy (total number of patients: 22).
Tabelle 2. Akute Toxizität der simultanen Radiochemotherapie (Gesamtzahl der Patienten: 22).

		Grade 0 n	Grade 1 n	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n
Hematologic	Leukopenia	2	2	11	8 (36)	0
	Thrombocytopenia	13	4	3	7 (32)	0
	Anemia	5	10	6	1 (5)	0
Nonhematologic	Anorexia	8	9	4	1 (5)	0
Other	Eruption			2 (9) ^a		

^aOne patient showed eruption concurrently with thrombocytopenia partly due to previously existing liver cirrhosis. Average planning target volume of two patients with grade 3 thrombocytopenia was 307 ± 176 cm³ (162 cm³ and 432 cm³)

No patient experienced life-threatening late gastrointestinal toxicity.

The average PTV was 227 cm³ (95–432 cm³), and the average field area 60 cm² (35–93 cm²).

Local Control and Overall Survival

Seven patients (two of the unresectable and five of the preoperative group) achieved partial response at local site, giving an overall local response rate of 32%.

The median survival time (MST) was 16 months. Performance status was a predisposing factor influencing overall survival (Table 3).

Surgery Group

Preoperative radiotherapy used a field size of 58 ± 13 cm² and a PTV of 211 ± 77 cm³. Among twelve patients, three did not

Table 3. Prognostic factors for overall survival (total number of patients: 22). MST: median survival time; NS: not significant; PS: performance status.

Tabelle 3. Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben (Gesamtzahl der Patienten: 22). MST: mediane Überlebensdauer; NS: nicht signifikant; PS: Performance-Status.

Variable	Strata	Patients (n)	MST (1-year survival)	p-value
T	2	1	23 months (100%)	NS
	3	12	20 months (67%)	
	4	9	14 months (56%)	
N	0	18	14 months (61%)	NS
	1	4	23 months (75%)	
PS	0	16	21 months (75%)	0.01
	1	6	8 months (33%)	
Stage	2	13	23 months (69%)	0.06 (NS)
	3	9	14 months (56%)	
Surgery	-	13	14 months (54%)	0.06 (NS)
	+	9	25 months (78%)	
Surgical intention	Intraoperative	10	12 months (50%)	NS
	Preoperative	12	21 months (75%)	
Gender	Male	13	14 months (56%)	NS
	Female	9	16 months (69%)	

receive surgery by assessment just preoperatively (Figure 3). Therefore, the surgery group consisted of nine patients who had undergone surgery and 78% showed 1-year survival (Figure 3). Pathologic stages were one T2 N0, two T2 N1, five T3 N0, and one T3 N1. The failure pattern was assessed in the surgery group (Table 4). Four patients showed liver metastasis (4/9 = 44%) at the initial progression site with or without peritonitis. Other initial progression sites were two local failures (one patient showed liver metastasis and locoregional failure simultaneously). Regional lymph node outside the radiation field has not been seen to date. One patient showed liver infarction after surgery and died of liver failure 2 months after surgery.

Nonsurgery Group

PTV for the unresectable group was 241 ± 90 cm³ and the average field portal was 61 ± 16 cm². The nonsurgery group (n = 13) consisted of three patients who quit surgery (one T3 N0 for progression of disease, two T4 N0 without expected disease regression) and ten unresectable cases, whose MST was 14 months (Figure 3). Twelve out of 13 patients died and only one patient was still alive with local progression of disease at 26 months after treatment. Initial progression sites were five local (38%) and six liver metastases (44%; two patients showed liver metastasis and locoregional failure simultaneously). No regional lymph node failure was recognized. One more patient died of hepatic failure with peritonitis without any sign of tumor progression partly because of his preexisting B type chronic hepatitis. Those failure patterns are indicated in Table 4.

Discussion

Although GEM is recognized as a first-line treatment for pancreatic cancer, the optimal schedule is under investigation when combined with radiotherapy. Most reported regimens of conventional radiotherapy 50.4–55.8 Gy at 1.8-Gy fractions have been used with 440–600 mg/m²/week of GEM [3, 8–10, 13, 26]. Ikeda et al. conducted a phase I study and reported that the maximum tolerated dose of GEM used concurrently with radiotherapy was < 350 mg/m² weekly, if a conventional wide prophylactic radiation field was employed [13]. Subsequently, they reported the results of their phase II study (weekly 250 mg/m² GEM and 50.4

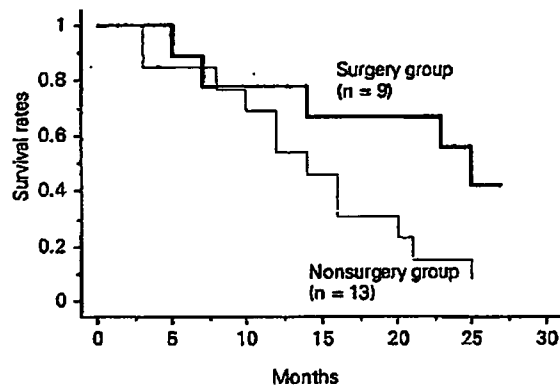


Figure 3. Overall survival rates according to surgical intervention.

Abbildung 3. Gesamtüberlebensraten gemäß chirurgischer Intervention.

Gy in 28 fractions) [24]. The median survival time was 9.5 months and the 1-year survival rate amounted to 28%, which was no more than their previous results using 5-FU [13, 15]. In 35 patients with documented disease progression at the time of analysis, 34 (97%) showed initial progression of distant metastasis. The authors concluded that the dose of 250 mg/m² GEM was not sufficient to control metastasis and required more intensive systemic therapy [24]. Our data revealed a 46% (6/13) of liver metastases for the nonsurgery group as an initial progression site. Although this preliminary data deals with a small number of patients, improvement in the distant progression rate may be possible using 1,000 mg/m² GEM instead of 250 mg/m² GEM.

Gastrointestinal tract damage is an important problem awaiting resolution in treating this malignancy. Ito et al. reported that acute intestinal toxicity is correlated with the PTV in patients subjected to GEM chemoradiotherapy employing the conventional field for locally advanced pancreatic cancer [16]. Therefore, limited-field radiotherapy has the potential to decrease this risk. McGinn & Zalupski reported that it was possible to administer full-dose GEM using three-dimensional limited-field radiotherapy in 15 fractions within 3 weeks [21]. In their series, 37 patients were treated with a dose of 24–42 Gy (1.6- to 2.8-Gy fractions). The main dose-limiting toxicity even with limited-field radiotherapy was still gastrointestinal tract

Table 4. Initial progression sites after treatment.

	Surgery group (n = 9) n (%)	Nonsurgery group (n = 13) n (%)
Liver metastases	4 (44)	6 (46)
Locoregional progression	2 (22)	5 (38)

damage, and subsequently, they adopted a radiation dose of 36 Gy for further trials.

One question that remains is the adequacy of the radiation field without a prophylactic irradiation field for the lymph node area. We have not encountered regional failure outside the radiation portal so far and similar results were obtained by other institutions employing limited radiation fields [17, 21]. Therefore, limited-field radiotherapy can be performed without an elevated risk of regional failure.

Conclusion

Limited-field radiotherapy enables the safe concurrent administration of 1,000 mg/m² GEM.

Acknowledgment

This study was supported in part by a Research Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

References

1. Abbruzzese JL. New applications of gemcitabine and future directions in the management of pancreatic cancer. *Cancer* 2002;95(Suppl):941–5.
2. Allen AM, Zalupski MM, Robertson JM, et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: phase I trial of radiation dose escalation with concurrent full-dose gemcitabine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1461–7.
3. Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, et al. Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2208–12.
4. Brunner TB, Hahn SM, McKenna WG, et al. Radiation sensitization by inhibition of activated Ras. *Strahlenther Onkol* 2004;180:731–40.
5. Brunner TB, Tinkl O, Grabenbauer GG, et al. Maintenance chemotherapy after chemoradiation improves survival of patients with locally advanced pancreatic carcinoma: a retrospective analysis of prospectively recruited patients. *Strahlenther Onkol* 2006;182:210–5.
6. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–13.
7. Catalano G, Jereczek-Fossa BA, De Pas T, et al. Three-times-daily radiotherapy with induction chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. Feasibility and toxicity study. *Strahlenther Onkol* 2005;181:363–71.
8. 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* 2002;52:1293–302.
9. De Lange SM, van Groeningen CJ, Meijer OW, et al. Gemcitabine-radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:1212–7.
10. Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, et al. Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2002;81:138–43.
11. Gagel B, Piroth M, Pinkawa M, et al. Gemcitabine concurrent with thoracic radiotherapy after induction chemotherapy with gemcitabine/vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer. A phase I study. *Strahlenther Onkol* 2006;182:2263–9.
12. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy combined with adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1985;56:2563–8.
13. Ikeda M, Okada S, Tokuyasu K, et al. A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002;86:1551–4.
14. Ioka T, Iishi H, Tanaka S, et al. A phase I trial of radiation (GEM)(RT) dose escalation with concurrent full dose gemcitabine (GEM) for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:376 (abstract).

15. Ishii H, Okada S, Tokuyue K, et al. Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1997;79:1516-20.
16. Ito Y, Okusaka T, Kagami Y, et al. Evaluation of acute intestinal toxicity on relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:Suppl:383-4.
17. Kawakami H, Uno T, Isobe K, et al. Toxicity and effects of involved-field irradiation with concurrent cisplatin for unresectable carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;14:1357-62.
18. Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, et al. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:867-72.
19. Li CP, Chao Y, Chi KH, et al. 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.
20. Milas L, Fujii T, Hunter N, et al. Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine. *Cancer Res* 1999;59:107-14.
21. McGinn CJ, Zalupski MM. Radiation therapy with once-weekly gemcitabine in pancreatic cancer: current status of clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:Suppl:10-5.
22. Nonganti AG, Forni F, Macchia G, et al. Chemoradiation of unresectable pancreatic carcinoma: impact of pretreatment hemoglobin level on patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 2003;179:87-92.
23. Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, et al. Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative and postoperative chemoradiation, extended pancreatectomy, and postoperative liver perfusion chemotherapy for locally advanced cancers of the pancreatic head. *Ann Surg Oncol* 2005;12:629-36.
24. Okusaka T, Ito Y, Ueno H, et al. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2004;91:673-7.
25. Oya N. Chemoradiotherapy for pancreatic cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004;9:451-7.
26. Poggi MM, Kroeg 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* 2002;54:670-6.
27. Semrau S, Gerber B, Reimer T, et al. Concurrent radiotherapy and taxane chemotherapy in patients with locoregional recurrence of breast cancer. A retrospective analysis. *Strahlenther Onkol* 2006;182:596-603.
28. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, et al. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1999;85:1261-8.
29. Tokuyue K, Sami M, Kagami Y, et al. Small-field radiotherapy in combination with concomitant chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2003;67:327-30.
30. Weiss C, Grabenbauer, Sauer R, et al. Significant increase in residual DNA damage as a possible mechanism of radiosensitization by gemcitabine. *Strahlenther Onkol* 2003;179:93-8.
31. Wilkowsk R, Thoma M, Heinemann V, et al. Radiochemotherapy with gemcitabine and cisplatin in pancreatic cancer - feasible and effective. *Strahlenther Onkol* 2003;179:78-86.

Address for Correspondence

Hideya Yamazaki, MD
 Department of Radiology
 National Hospital Organization Osaka National Hospital
 Hoenzaka 2-1-14 Chuo-ku
 Osaka City
 Osaka 540-0006
 Japan
 Phone (+18/6) 6942-1331, Fax -6943-6467
 e-mail: hideya10@hotmail.com

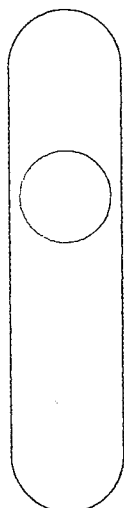
最新医学・2007年・3月増刊号（別刷）

がん診療の最前線

膵臓癌

井岡達也

最新医学社



● 消化器系の癌

膵 臓 癌

大阪府立成人病センター 消化器検診科 副部長

井 岡 達 也

|| 要 旨 ||

ゲムシタビンの登場により膵癌の生命予後は改善したものの、依然として切除不能の進行膵臓癌の長期生存に関しては厳しい結果であることを否めない。化学放射線療法、既存薬剤の併用療法や分子標的薬との併用療法などのさまざまな治療方法が試されており、本領域におけるエビデンスが集積されつつある。今回、当科における研究的治療を中心に、切除不能の進行膵臓癌の治療方法の変遷と進歩について論じる。

ステージ分類

本邦では、膵臓癌のステージ分類に JPS-Stage (第5版) を採用することが多かったが、欧米で広く採用されている UICC-Stage (第6版) との相関関係に多少の“ずれ”が認められる。膵頭部通常型膵臓癌の切除例において、UICC-Stage (第6版) と予後の間に相関関係が認められ¹⁾、最近では本邦でも UICC による分類を採用する研究が増えてきた。

また、UICC 分類も第5版と第6版では切除不能膵臓癌の分類について改訂されているので注意したい。

キーワード：膵臓癌，ゲムシタビン，化学放射線療法

表1 塩酸ゲムシタビン併用化学放射線療法

1	Gem 350 ~ 500 mg	RT 30 Gy	12 例	MTD 500 mg Wolff R A, Clin Cancer Res, 2001 (DLT; 悪心嘔吐, 脱水で全例入院)
2	Gem 1,000 mg	RT 24 ~ 42 Gy	34 例	MTD に至らず McGinn C J, JCO, 2001 (6 例中 2 例に DLT: 嘔吐など)
3	Gem 150 ~ 350 mg	RT 50.4 Gy	15 例	MTD 350 mg Ikeda M, Br J Cancer, 2002 (6 例中 3 例に DLT: 血液毒性など)
4	Gem 250 mg	RT 50.4 Gy	42 例	Phase II Okusaka T, Br J Cancer, 2004 (MST 9.5 M)
5	Gem 100 ~ 300 mg	RT 54.0 Gy	26 例	MTD 300 mg Oya N, Pancreatology 2006 (5 例中 3 例に DLT: 血液毒性など)
6	Gem 1,000 mg	RT 30 ~ 50 Gy	18 例	MTD に至らず Ioka T, Proc ASCO 2003

略語：巻末の「今号の略語」参照

局所進行膵臓癌

1. 化学放射線療法

1) 5-フルオロウラシル (5-FU) 併用化学放射線療法

切除不能の局所進行膵臓癌の標準療法は、国際的にも本邦においても 5-FU 併用化学放射線療法である。古くから 5-FU は放射線増感薬として用いられており、ゲムシタビン登場前は当科でも本療法を採用していた²⁾。しかし、放射線照射中は持続投与する必要がある点や、5-FU の副作用に食欲不振の有害事象が認められることがあり、放射線療法の有害事象とオーバーラップするので投与しにくい点などから、ゲムシタビン登場以降、当科では後述するゲムシタビン併用化学放射線療法を主に行うようになった。

教科書的には局所進行膵臓癌の標準療法はいまだに本療法であるにもかかわらず、本邦の専門医の中には 5-FU 併用化学放射線療法を採用せず、ゲムシタビン単独療法を行ったり、他剤による化学放射線療法を行う者が増えてきている。

2) ゲムシタビン併用化学放射線療法

本邦のみならず欧米においても多くの臨床試験が行われている (表 1)。当科では、局所進行膵臓癌と言えども全身性疾患であるとの考え方から、併用するゲムシタビンについては標準量である 1,000 mg/m²を採用し、放射線照射量を dose escalation する I 相試験を行い、十分投与可能であることが確認されている。

一方 Ikeda らは、放射線照射量を 50.4 Gy に固定し、ゲムシタピンの投与量を escalation する I 相試験を行ったところ、ゲムシタピンの推奨用量は 250 mg/m^2 と決定され³⁾、当科の推奨用量とは大きな差異が認められた。

化学放射線療法の有効性と安全性は、抗がん剤化学療法のみならず放射線療法のクオリティに左右されるのは言うまでもない。特に、所属リンパ節領域への予防的照射を行うか否かと、計画標的体積 (PTV) を肉眼的腫瘍体積 (GTV) に何センチの margin を上乗せするかで全く違った治療になってしまう。そのことを十分に臨床腫瘍医 (または消化器科医) が放射線治療担当医と議論し、各施設の考え方に見合った条件を設定することが大事だと考えている。

3) S-1 併用化学放射線療法

2006 年 8 月に S-1 が本邦において保険承認され、膵臓癌に対して投与可能となった。厚労省研究班 (奥坂班) において S-1 併用化学放射線療法が計画された。

本レジメンは I 相試験が終了し、推奨用量 (S-1 80 mg/m^2) について II 相試験が全国規模で行われている。従来の化学放射線療法と違って、5-FU の持続静脈内投与を行う必要がなく、比較的導入のしやすい療法と考えられる。II 相試験の結果によっては、近い将来に III 相試験が実施され、局所進行膵臓癌の標準療法が変更される可能性を秘めている。

4) S-1 およびゲムシタピン併用化学放射線療法

現在、当科において上記レジメンについて I 相試験を行っている。本レジメンは、切除不能の局所進行膵臓癌に対して内科的治療を行う際に、放射線療法を優先すべきか？ または、化学放射線療法を行うとすれば、併用抗がん剤にはゲムシタピンを採用すべきか？ または S-1 を採用すべきかについて悩む必要がないレジメンである。

また、放射線照射が終了した後の維持療法についても、ゲムシタピンおよび S-1 の併用化学療法を行えば良いと考えられ、忍容性が高く一定の dose intensity が得られるようであれば、自ずと抗腫瘍効果も期待できる。

2. 化学療法

1) ゲムシタビン単独療法

遠隔転移を有する進行膵臓癌については、日本膵臓学会が作成した『膵癌診療ガイドライン』にてゲムシタビン単独療法がグレードAで推奨されているが、局所進行膵臓癌については推奨度はグレードCであり、十分な根拠は認められていない。

しかし、化学放射線療法による消化器毒性などの有害事象の発症率を考慮すれば、患者の身体状況や社会的状況によっては、十分に1次治療として成立する場合がある。医療チームとして患者ごとに十分に討議し、患者家族に十分な病状説明のうえで行うべきと考える。

2) 併用化学療法

局所進行膵臓癌に対して生存利得が証明された多剤併用化学療法は現在のところ存在しない。エビデンスに基づいて医療を行うのであれば、患者家族に対する十分な説明義務を果たすべきだと考える。

遠隔転移を有する進行膵臓癌

1. 化学療法

1) フッ化ピリミジンとゲムシタビンの併用療法

多くのフッ化ピリミジンとゲムシタビンの併用療法が進行膵臓癌に対して試みられてきたが、そのいずれもがゲムシタビン単独療法と比較して、生存利得を統計学的に証明できていない。古くは、Berlinらの報告した5-FUとゲムシタビンの併用療法(MST 6.7M)⁴⁾があり、他にも5-FU、葉酸との併用療法、カペシタビンとの併用療法が計画されたが、すべてnegative studyに終わっている。

2) S-1およびゲムシタビン併用療法

本邦で開発されたS-1は、胃癌や肺癌などで広く投与されているフッ化ピリミジンである。本薬剤は単剤よりもゲムシタビンとの併用療法について多くの報告がなされており、複数の医療機関にて、少しずつ投与順序や間隔を変えた投与方法が企画実施されている。

その中で、特にメジャーな治療方法として、国立がんセンター中央病院で計画された方法(S-1同時投与レジメン)と千葉大学で計画

された方法 (S-1 先行投与レジメン) について論じる. S-1 同時投与レジメンは, 3 週ごとに S-1 (80 mg/msq) を 2 週投与 1 週休薬で投与し, ゲムシタビン 1,000 mg/msq を day 1 および day 8 に投与する方法である⁵⁾. また, S-1 先行投与レジメンは, 3 週ごとに S-1 を 2 週投与 1 週休薬で投与し, ゲムシタビンを day 8 および day 15 に投与する方法である⁶⁾.

しかし, 各レジメンを直接比較した試験は実施されておらず, 抗腫瘍効果および生存期間の比較は不可能である. また, 各レジメンの副作用のプロファイルには違いが存在する可能性がある.

3) プラチナ系薬剤とゲムシタビンの併用療法

2002 年に報告されたⅢ相試験ではプラチナ系薬剤の追加は有用ではないとされたが⁷⁾, 最近の報告では有用性が報告されており⁸⁾, さらに大規模試験の結果を待って判断したい.

しかし, シスプラチンとオキサリプラチンを同じプラチナ系薬剤として分類するには, 性質があまりに異なっており注意したい.

4) 分子標的薬 erlotinib およびゲムシタビン併用化学療法

Erlotinib は, 経口の上皮増殖因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬である. カナダ国立がんセンター臨床試験グループ (NCIC-CTG) により, 切除不能進行膵臓癌に対して, ゲムシタビン単独療法をコントロールとして erlotinib およびゲムシタビン併用療法について検討する試験 (PA.3 試験) が行われ, 統計学的に有意に生存期間を延長することができたことが証明された. この試験結果を受けて, 米国食品医薬品局 (FDA) は本薬剤を承認した. しかし, 生存曲線は全期間において併用群が右に位置しているものの, 生存期間中央値 (MST) における両群の差はわずかであり (6.37 m vs. 5.91 m), 経済コストに見合った結果であるか否かについては議論が残っている. 本邦でも承認に向けた治験 (第Ⅱ相試験) が開始されており, 日本人における安全性および有効性の確認が行われる予定である.

5) その他の併用化学療法

イリノテカン (CPT-11) は, 本邦でも治験が行われ膵臓癌についての適応拡大が計画された薬剤であったが, 海外で大規模なⅢ相試

験が行われ⁹⁾, ゲムシタビン単独療法に比して生存利得が証明できなかったために, 本邦での適応拡大も困難になってしまった。

当科においても, CPT-11 およびゲムシタビンを同時に隔週投与したデザインの I/II 相試験が企画実施された。遠隔転移を有する進行膵臓癌を対象にして, MST 8.0 ヶ月および奏効率 24% と決して悪い結果ではなかった。

おわりに

ここからは, 本領域において我々が期待され, そして行うべき方向を示したい。

まず, 本邦における erlotinib (商品名 Tarceva[®]: 中外製薬) の承認に向け, スムーズで的確な治験を行うことが大事である。同時に, 現在進行形である海外における分子標的薬の研究結果を慎重に見守る必要がある。

次に, 本邦で開発されたフッ化ピリミジン製剤である S-1 (商品名 ティーエスワン[®]: 大鵬薬品) の III 相試験を行い, 我々自身の手で有用性を証明したいと熱望している。

最期に, 患者の遺伝子多型などを事前に検査することにより, 抗がん剤によって起りうる副作用を予想したり, EGFR などの腫瘍細胞の性質から効果の期待できる抗がん剤を選択するなど, より患者個人にあった治療方法が計画され, その効果と副作用について慎重に検討したいと考えている。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括. 膵臓 18 (1): 101-169, 2003.
- 2) Ishii H, et al: Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. Cancer 79 (8): 1516-1520, 1997.
- 3) Ikeda M, et al: A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 86 (10): 1551-1554, 2002.
- 4) Berlin JD, et al: Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. J Clin Oncol 20 (15): 3270-3275, 2002.

- 5) Ueno H, et al: A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology* 69 (5): 421-427, 2005.
- 6) Nakamura K, et al: Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 94 (11): 1575-1579, 2006.
- 7) Colucci G, et al: Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94 (4): 902-910, 2002.
- 8) Heinemann V, et al: Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 24 (24): 3946-3952, 2006.
- 9) Rocha Lima CM, et al: Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 22 (18): 3776-3783, 2004.

Recent Chemotherapy for Advanced Pancreatic Carcinoma

Tatsuya Ioka

Osaka Medical Center for Cancer and CVD,
Hepatobiliary and Pancreatic Oncology

表題

著者名

醫學のあゆみ 別刷

第 卷・第 号： 年 月 日号

- 8) Bruce, J. et al. : Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer : Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J. Clin. Oncol.*, **25** : 1539-1544, 2007.
- 9) 吉野孝之(監) : 外来化学療法の手引き. バクスター株式会社協賛.
- 10) 柴本 薫・他 : 『副作用メモ(アンケート形式)』による継続的な副作用情報採取. 臨床腫瘍学会, 2007.
- 11) Siu, S. et al. : Hypersensitivity reactions to oxaliplatin : experience in a single institute. *Ann. Oncol.*, **17** : 259-261, 2006.

* * *

すい臓癌

Chemotherapy and chemoradiotherapy for pancreatic adenocarcinoma



井岡 達也

Tatsuya Ioka

大阪府立成人病センター検診部消化器検診科

◎すい臓癌は特有の症状に乏しいために切除可能な早期での診断が非常に困難で、80%以上の症例が切除不能と診断され、抗癌剤化学療法の適応となることが多い。患者のQOLと延命効果の良好なバランスをめざしながら、ほとんどの患者が外来通院で抗癌剤化学療法を受けることになる。本稿では現在のすい臓癌の標準療法と今後期待される有望な治療方法について、その投与方法や副作用について解説する。

Key word すい臓癌, ゲムシタビン, S-1(ティーエスワン)

本稿では、切除不能または再発した進行すい臓癌の外来化学療法について記述した。上皮性すい臓腫瘍の組織型分類を表1に示したが¹⁾、本稿ではこのうち浸潤性膵管癌(管状腺癌と腺扁平上皮癌)についての記述であるご理解いただきたい。他のまれな組織型のすい臓癌についての治療方法は、明らかなエビデンスが確立されていないため記述しなかった。

CT検査などの画像所見だけでは上記の組織分類を予測することは困難であり、抗癌剤化学療法を導入する前に、できれば生検による病理組織の確認を行いたい。

ステージ診断と治療方針

当科ではすい臓癌の病期診断に、UICCによるTNM悪性腫瘍の分類(第6版)を用いている。しかし、日本膵臓学会(JPS)の診断基準も予後と関連するよい基準である²⁾。

当センターにおけるすい臓癌の切除適応は、毎週1回開催される外科・内科・放科合同検討会で症例ごとに議論され、決定される。原則的に遠隔転移を認めた場合、または主要動脈浸潤(腹腔動脈幹または上腸間膜動脈)を認めた場合に切除不能と診断されている。門脈浸潤については門脈合併切除が可能であれば、切除適応としている。

切除不能の局所進行癌に対する標準療法は5-FU併用化学放射線療法と位置づけているが、S-1併用化学放射線療法(厚生労働省奥坂班研究)やゲムシタビン併用化学放射線療法(自主研究)に参加される症例も少なくない。

つぎに、遠隔転移を有する進行癌に対する標準療法はゲムシタビン併用療法であり、その他の治

サイド
メモ

すい臓癌に対する分子標的薬療法

上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)チロシンキナーゼ阻害薬である erlotinib は、北アメリカにおけるⅢ相試験でゲムシタビン単独療法と比較して(僅差ではあるが)統計学的有意な生存利得を証明し、アメリカFDAに承認された薬剤である。現在、わが国でも erlotinib のすい臓癌についての臨床試験(治験)が進行中であり、その適応承認がおおいに期待されている。その他の分子標的薬として、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)の阻害薬である axitinib や bevacizumab などの臨床試験が欧米で行われ、その効果が期待されている。しかし、ゲフィニチブについては、間質性肺炎などの副作用の発症頻度については人種間差があるとの報告もあり、他の分子標的薬についても十分に注意しながら試験を進める必要性が示唆されている。

表 1 上皮性の膵腫瘍の組織型分類

A) 外分泌腫瘍
1) 浸潤性膵管癌
a) 管状腺癌
b) 腺扁平上皮癌
c) 乳頭腺癌
d) 粘液癌
e) 退形成癌
f) 浸潤性粘液性嚢胞腺癌
g) IPMN 由来の浸潤癌
2) 漿液性嚢胞腫瘍
3) 粘液性嚢胞腫瘍(MCTs)
4) 膵管内腫瘍
a) 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)
b) 膵管内管状腫瘍
5) 上皮内癌(CIS)と異型過形成
6) 腺房細胞腫瘍
B) 内分泌腫瘍
C) 併存腫瘍
D) その他(未分化癌や膵芽腫など)

療は研究的治療と位置づけられる。

おもなすい臓癌の化学療法

1. ゲムシタピン単独療法

本療法は患者の自覚的副作用がきわめて少ないことが特徴的であり、外来通院での化学療法を容易に行える点で優れている。PS がやや不良なすい臓癌患者にも、比較的安全に投与可能である。血液毒性は高頻度に認められるが、きちんとスキップ規準さえ厳守すれば、G-CSF の投与が必要なほど重症化することはまれである。

また、腫瘍が縮小しなくても腹痛などの自覚症状が改善する割合が 50%認められ、抗癌剤化学療法の有効性を患者が実感できる場合が多い。

本療法は 2006 年版膵癌診療ガイドラインにおいて、遠隔転移を有する進行すい臓癌に対する一次化学療法としてグレード A で推奨されている³⁾。

① 方法……ゲムシタピン(ジェムザール®)を、1 週間に 1 回投与量 1,000 mg/m²を 30 分間かけて静脈内に投与する。通常は 3 回投与して 1 回休薬することを 1 クールとして、明らかな病状の悪化があるまで反復する(表 2)。血液毒性のスキップ規準(白血球数 2,000/mm³未満, 好中球数 1,000/mm³未満, 血小板数 7 万/mm³未満)を満たす場合は当日の投与を見送り、1 週間後に投与を延期す

表 2 投与例(ゲムシタピン単独療法)

Day 1
① (ルート確保用)生理食塩水(100 ml)
② カイトリル®(3 mg)+デカドロン®注射液(8 mg)* +生理食塩水(50 ml) →投与速度は 15 分
③ ジェムザール®1,000 mg/m ² +生理食塩水(200 ml) →投与速度は 30 分

*: 糖尿病を合併している場合には減量する場合があります。

る。

② 効果……進行すい臓癌における本療法の生存期間は約 6 カ月であり、奏効率は 10~20%と報告されている⁴⁾。

③ 注意……ゲムシタピンの投与時間を延長させて治療効果の改善を狙う Fix Dose Rate 法についての報告が散見されているが、当局によって承認された用法容量を逸脱している点、血小板減少などの有害事象が多い可能性がある点などから推奨されない。

2. S-1およびS-1とゲムシタピンの併用療法

わが国で開発された S-1 は、胃癌や肺癌などで広く投与されているフッ化ピリミジンである。本薬剤は単剤の II 相試験では、生存期間中央値は 8.8 カ月で、奏効率は 37.5%と報告された⁵⁾。しかし、本薬剤は単剤よりもゲムシタピンとの併用療法について多くの報告がなされており、複数の医療機関にて、すこしずつ投与順序や間隔を変えた投与方法が企画実施されている。しかし、各レジメンを直接比較した試験は実施されておらず、抗腫瘍効果および生存期間の比較は不可能である。また、各レジメンの副作用のプロファイルには違いが存在する可能性がある。

そのなかのひとつ治療方法として、国立がんセンター中央病院で計画された方法(S-1 同時投与レジメン)について記述する⁶⁾。

① 方法……S-1 同時投与レジメンは、3 週ごとに S-1(80 mg/msq)を 2 週投与 1 週休薬で投与し、ゲムシタピン 1,000 mg/msq を day 1 および day 8 に投与する方法である(図 1)。

② 効果……遠隔転移を伴う進行すい臓癌を対象にした II 相試験(n=55)において奏効率は 44.4%で、生存期間中央値は 10.1 カ月、1 年生存

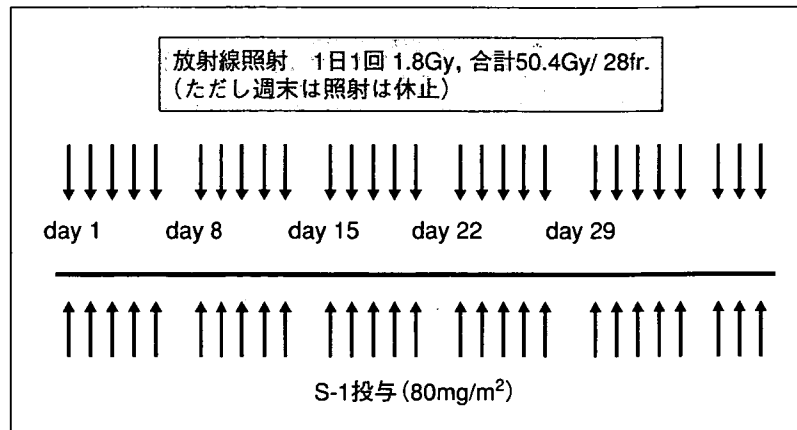


図1 S-1併用化学放射線療法

本療法は放射線照射日に合わせてS-1を服用する。1日量80mg/m²を、1日2回朝食後と夕食後に分けて服用する。

率は33.0%と報告された。

③ 注意……奏効率、生存期間ともに良好な成績であったが、グレード3以上の好中球減少が80%と多く、これに続くⅢ相試験では抗癌剤の減量(S-1 65 mg/m²)を余儀なくされた。本療法を行う際は標準療法ではないということを患者に十分に説明したうえで、化学療法の経験が十分な医師が行う必要がある。また、本療法不応の患者の二次治療に投与可能な抗癌剤が少ないことが問題となっている。また、腎機能障害合併例にはS-1の投与量を減量する必要がある。

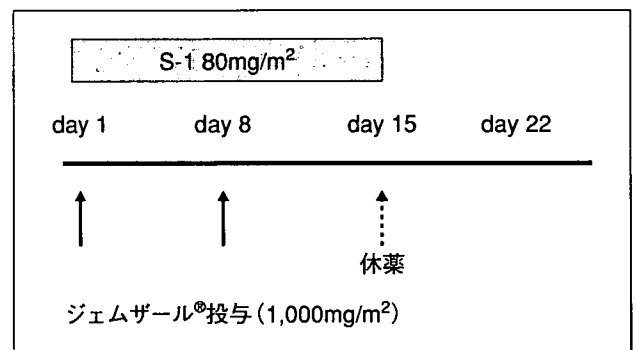


図2 進行膵癌に対するゲムシタビンおよびS-1併用療法

2週投与、1週休薬を1コースとする(2投1休)。

局所進行すい臓癌に対する化学放射線療法

1. 5-FU併用化学放射線療法

切除不能の局所進行すい臓癌の標準療法は、国際的にもわが国においても5-FU併用化学放射線療法である。古くから5-FUは放射線増感剤として用いられており、ゲムシタビン登場前は当科でも本療法を採用していた。しかし、放射線照射中は持続投与する必要がある点が問題となり、外来通院での化学放射線療法の患者には同じフッ化ピリミジン製剤であるS-1を併用薬に用いるようになった(図2)。本レジメンはⅠ相試験が終了し、推奨容量(S-1 80 mg/m²)と規定された。本療法については厚労省研究班(奥坂班)においてⅡ相試験が計画され、現在多施設研究として全国規模で行われている。

① 方法……放射線照射は1日1回1.8Gyで、

土日祝日を除き連続した28日間照射する。放射線照射に合わせてS-1を投与する。S-1の投与量は80 mg/m²で、1日2回に分けて経口で服用させる。

② 効果……現在、Ⅱ相試験が実施中であり、その結果を待つ必要がある。

③ 注意……放射線治療医と、照射野などの照射治療の条件について事前に十分に協議することが重要である。

2. ゲムシタビン併用化学放射線療法

わが国のみならず欧米においても、多くの臨床試験が行われている。当科では局所進行すい臓癌といえども全身性疾患であるとの考え方から、併用するゲムシタビンについては標準量である1,000 mg/m²を採用し、放射線照射量をdose escalationするⅠ相試験を行い、十分投与可能であることが確認されている⁷⁾。

一方、Ikedaらは放射線照射量を50.4Gyに固定

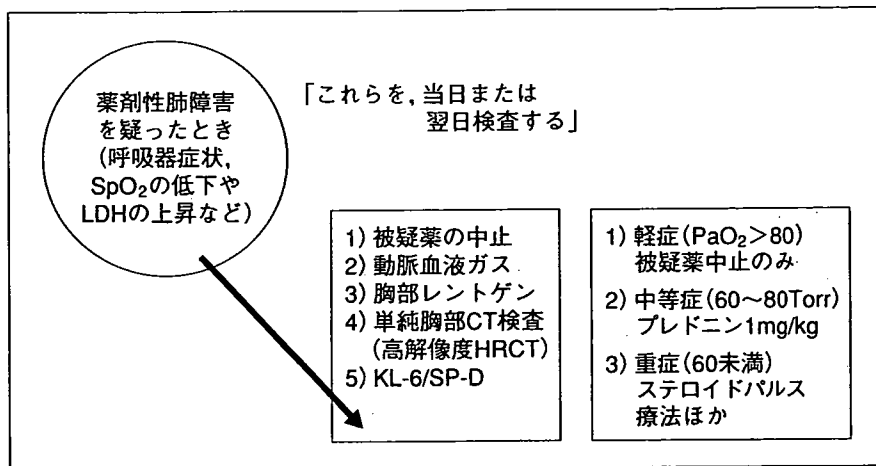


図 3 当科における薬剤性肺障害の診断と治療のフローチャート

し、ゲムシタピンの投与量を escalation する I 相試験を行ったところ、ゲムシタピンの推奨容量は 250 mg/m^2 と決定され⁸⁾、当科の推奨容量とは大きな差異が認められた。

化学放射線療法の有効性と安全性は、抗癌剤化学療法のみならず放射線療法のクオリティに左右されるのはいうまでもない。とくに、所属リンパ節領域への予防的照射を行うかどうかと、PTV を GTV に何センチの margin を上乘せするかでまったく違った治療になってしまう。そのことを十分に臨床腫瘍医(または消化器科医)が放射線治療担当医と議論し、各施設の考え方にみあった条件を設定することが大事だと考えている。

● 主な副作用

1. 血液毒性

ゲムシタピン単独療法の副作用は、白血球減少や血小板減少などの血液毒性がほとんどである。脱毛や嘔吐などを認めることは少ない。血液毒性は多くの場合、休薬すれば 1 週間後には回復していることがほとんどである。また、発熱性好中球減少症やグレード 4 の好中球減少も、ゲムシタピン単独療法でスキップ基準を守っていれば、ほとんど経験することはない。

血液毒性により 3 週投与 1 週休薬の投与が困難な場合、ゲムシタピンの減量が必要になり、2 週投与 1 週休薬になる場合や 800 mg/m^2 に減量することになる。しかし、 $1,000 \text{ mg/m}^2$ のまま 2 週投与 1 週休薬にする方法と 800 mg/m^2 に減量して

3 週投与 1 週休薬にする方法のどちらが効果的かについての検討はなされていない。患者や各施設の状態に応じて選択してよいと考えられる。

また、血液毒性を過剰に警戒して、初回投与からゲムシタピンの投与量を減量することは推奨されない。

2. 間質性肺炎

ゲムシタピンを投与した場合、まれに間質性肺炎を合併することがあり、その頻度はゲムシタピン単独では 1.5% と報告されている。ゲムシタピンのように一般的な副作用が少ない薬剤だからこそ、まれであるが重症な副作用を見逃さないようにしなければならない。当科では薬剤性肺障害のための非侵襲的スクリーニング検査として、経皮的酸素飽和度(SpO_2)の測定をゲムシタピン投与前の診察時にならず施行している。また、非特異的マーカーとして LDH や CRP の測定を隔週で追加している(図 3)。

当科の自験例では、初発症状として呼吸器症状(乾性咳、息切れなど)より一過性の発熱などの非特異的的症状がめだつた。また、 SpO_2 によるスクリーニング導入後は臨床症状を認める前に、 SpO_2 が前値より低下(2~3 ポイント)していることを契機に診断された症例が増加している。

しかし、薬剤性肺障害のなかには通常型間質性肺炎のほかに、びまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage: DAD)を示す特殊な病態も存在する。DAD は呼吸窮迫症候群(ARDS)様症状を示し、ステロイド剤への反応性も不良で病態の悪化は速

表 3 薬剤性肺障害の発症リスク

- | |
|--|
| 1) 喫煙歴あり |
| 2) 既存の間質性肺炎 |
| 3) 非小細胞肺癌の初回診断から薬剤性肺障害発症までの期間が6カ月以内であること |
| 4) WHO Performance Status 不良(2以上) |
| 5) 正常肺占拠率(CT画像による)が低いこと(50%以下) |
| 6) 年齢55歳以上 |
| 7) 心血管系の合併症を有していること |

く、きわめて予後不良である。

肺癌の治療薬であるゲフィニチブによる薬剤性肺障害は、欧米と日本ではその出現頻度に相違が認められた。日本人では5.8%(日本3,322例, アストラゼネカ社特別調査)と報告され⁹⁾, アメリカでの報告(0.3%)より著しく不良であった(アメリカ23,000例, FDA approval letter)。この報告のなかで、薬剤性肺障害の発症リスクとして表3の項目が指摘されており、抗癌剤化学療法の導入時には一定の注意が必要と考える。

3. その他の副作用

ゲムシタビンの投与スピードが速いと血管痛を訴えることがあり、投与速度を若干緩徐にするか、溶媒(輸液量)を増やすと痛みが減ることが多い。当科では、一般的に生理食塩水200mlに溶解して投与している。

また、ゲムシタビンを投与継続していると四肢や顔面の浮腫を認めることがある。この症状は腎機能障害を合併しないことがほとんどで、当科では利尿薬などの対症療法で経過を観察している。

進行すい臓癌の標準療法は？

前述のように一般論として病期別の標準療法を述べたが、はたして局所進行癌の標準療法は5-FU併用化学放射線療法でよいのであろうか？ 解剖学的にすい臓の周囲は小腸や十二指腸など放射線感受性の高い臓器に囲まれており、すい臓癌の放射線療法には高い技術を要する。放射線照射施設の有無だけではなく、その経験や技術が大きく問われる治療法である。そういう意味で、5-FU併用化学放射線療法よりゲムシタビン単独療法を局所進行癌に行う場合も少なくない。今後は、より効果が高く副作用の少ない併用抗癌剤を開発する

こと、照射野の縮小など放射線療法による消化器毒性などの克服が急務である。

つぎに、現時点では遠隔転移を合併する進行すい臓癌に対する標準療法は、ゲムシタビン単独療法である。しかし、少数例の報告にてS-1単独療法、またはゲムシタビンおよびS-1併用療法の高い抗腫瘍効果が散見されたために、臨床現場でも標準療法であるゲムシタビン単独療法よりも、そういった治療を優先(先行)する臨床医が後を絶たない。現在、わが国において大鵬薬品主導によりゲムシタビン単独/S-1単独/ゲムシタビンおよびS-1併用療法を比較するⅢ相試験が進行中であり、数年後に明らかにされる結果が得られるまではゲムシタビン単独療法を優先すべきであると考える。

おわりに

すい臓癌の多くの患者が診断時に癌性疼痛を伴っている。患者は癌性疼痛について積極的に訴えないことがある。それは、すい臓癌による癌性疼痛は患者が予想する激痛ではなく重苦しい鈍痛であることが多く、患者が我慢しようと思えば我慢できる疼痛だからである。いまだに、多くの患者は癌性疼痛を我慢できるうちは我慢したほうがよいと思っている。しかし、癌性疼痛は患者から睡眠を奪い、食欲を奪い、闘病意欲も奪っていく。診断時、多くの場合は化学療法導入前に、積極的に癌性疼痛について問診し、VASスケールで記録し、NSAIDsから麻薬性鎮痛薬まで躊躇せずに投与を開始したい。それが、患者のQOLを改善するばかりではなく、生命予後も改善すると信じている。以上は癌診療の基本であるが、他院から紹介されてくる多くの患者について実践されていないことを付け加えて本稿を終える。

文献

- 1) 日本膵臓学会(編): 膵癌取り扱い規約, 2002年4月(第5版). 金原出版, 2002.
- 2) Matsuno, S. et al.: *Pancreas*, 28(3): 219-230, 2004.
- 3) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会(編): 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2006年版. 金原出版, 2006.
- 4) Burris, H. A. 3rd. et al.: *J. Clin. Oncol.*, 15(6): 2403-

2413, 1997.

- 5) Ueno, H. et al. : *Oncology*, **68**(2-3): 171-178, 2005.
- 6) Ueno, H. et al. : *ASCO*, #4550, 2007.(abstract)
- 7) Ioka, T. et al. : *Nippon Rinsho*, **64**(Suppl. 1): 248-253, 2006.
- 8) Ikeda, M. et al. : *Br. J. Cancer.*, **86**(10): 1551-1554,

2002.

- 9) アストラゼネカ社：非小細胞肺癌におけるゲフィニチブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ結果報告書. 2006.

* * *