



# Factors associated with long-term survival in gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for non-metastatic locally advanced pancreatic cancer: a single-center retrospective study

小倉, 佑太

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2022-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8389号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100477815>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



## 学位論文の内容要旨

### Factors associated with long-term survival in gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for non-metastatic locally advanced pancreatic cancer: a single-center retrospective study

局所進行切除不能膵癌に対するゲムシタビン併用陽子線治療  
における長期生存に関する因子の検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻  
肝胆膵外科学  
(指導教員：福本 巧教授)

小倉 佑太

#### 【緒言】

膵癌の唯一の根治的治療は外科的切除であるが、早期発見が難しく診断時には切除不能であることが多い。その多くは遠隔転移を有する切除不能膵癌であるが、約 30%の症例は広範な血管浸潤のみにより切除不能な非転移性局所進行切除不能膵癌 (Locally advanced pancreatic cancer; LAPC) である。LAPC に対する治療法として、化学療法や放射線療法があり、それらを組み合わせた化学放射線療法では、局所制御率が向上することが報告されている。LAPC の約 30%の症例は、遠隔転移をきたさず局所進行のみが直接死因となることが知られており、局所制御効果の高い化学放射線療法は特にこれらの患者群にとって有効な治療法である。

近年、膵癌に対する放射線療法として陽子線や炭素線を用いた粒子線治療が注目されている。粒子線は Bragg Peak と呼ばれる物理特性を持ち、周囲の正常組織への線量を低減しつつ、腫瘍への選択的な高線量の照射を可能にする。LAPC に対する粒子線治療においては、照射線量の増加や局所制御率の向上、予後の改善などその有効性が報告されているが、どのような患者群が粒子線治療の恩恵を最も受けるかは依然として明らかでない。本研究では、LAPC に対するゲムシタビン併用陽子線治療 (Gemcitabine-concurrent proton radiotherapy; GPT) を行った症例を後方視的に検討し、長期成績と予後に関する因子を明らかにすることを目的とした。

#### 【方法】

2009 年から 2019 年に兵庫県立粒子線医療センターで GPT を受けた LAPC 患者の中で、原疾患に対する前治療歴がなく、67.5 Gray equivalent (GyE) / 25 fraction, ゲムシタビン 800mg/m<sup>2</sup> 点滴静注 (1、8、15 日目) のプロトコール治療を受けた 123 名を対象とした。切除不能の定義は、腫瘍が上腸間膜動脈または腹腔動脈に 180° 以上接触しているか、腫瘍の浸潤または閉塞により上腸間膜静脈/門脈が再建不能なものとした。

全生存率、局所制御率、無増悪生存率、有害事象および予後因子について検討した。全生存率、局所制御率および無増悪生存率は Kaplan-Meier 法と log-rank 検定を用いて解析を行った。有害事象は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 を参照し評価した。予後因子の単変量・多変量解析には Cox 比例ハザードモデルを用いた。

#### 【結果】

治療開始日からの生存期間中央値は 18.7 カ月であった。1 年/2 年の全生存率、局所制御率、無増悪生存率は、それぞれ 70.4/35.7%、78.2/59.0%、38.6/20.8%であった。有害事象に関しては、急性期有害事象は全て血液毒性によるもので、Grade 3 が 52 名 (42%)、Grade 4 が 3 名 (2%) であった。Grade 5 の急性期有害事象は認めなかった。晩期有害事象としては、6 名 (5%) に Grade 3 の有害事象を認め、胆管狭窄と十二指腸狭窄がそれぞれ 1

名 (1%)、胃出血が 4 名 (3%) であった。2 名 (2%) に Grade 4 の胃出血を認めた。3 名 (2%) に Grade 5 の有害事象を認め、十二指腸穿孔が 1 名 (1%)、金属ステント留置例での胆管穿孔が 2 例 (2%) であった。

予後因子に関する多変量解析では、腫瘍局在と前方浸潤の有無が独立した予後因子として同定された ( $p=0.040$ ,  $0.015$ )。膵体尾部腫瘍では膵頭部腫瘍に比べ有意に予後が良好であり (24.1 カ月 vs. 14.0 ケ月,  $p=0.001$ )、前方浸潤陰性例では前方浸潤陽性例に比べ有意に予後が良好であった (28.1 カ月 vs. 17.4 ケ月,  $p=0.024$ )。膵体尾部腫瘍は膵頭部腫瘍と比較し、肉眼的腫瘍体積における 60GyE 以上の照射を受けた割合が有意に高かった (66.8 vs. 50.0%,  $p<0.001$ )。また、前方浸潤陽性例は前方浸潤陰性例と比較し、照射後 6 カ月以内の腹膜播種の出現が有意に多かった ( $p=0.039$ )。

#### 【考察】

本研究で示された GPT の生存期間は、過去の粒子線治療 (9.6–25.6 ケ月) や強度変調放射線治療 (17.8–21.4 ケ月) の報告と遜色なく、LAPC の標準治療である FOLFIRINOX 療法 (24.2 ケ月) や GnP 療法 (18.8 ケ月) と比較しても許容されるものだと考えられた。また、GPT は高い局所制御効果が期待でき、有害事象が比較的少ない安全な治療法であることも示された。これは、局所進行が直接死因となる症例や多剤併用化学療法が施行できない症例において、GPT は有効な治療選択肢となり得ることを示唆している。

予後因子の検討では、腫瘍局在と前方浸潤の有無が独立した予後因子であることが明らかとなり、膵体尾部腫瘍と前方浸潤陰性例で良好な予後を示した。腫瘍局在に関しては、膵頭部腫瘍では隣接する十二指腸により照射線量の制限を受けるため、結果的に膵体尾部腫瘍に比べ 60 GyE 以上の高線量の照射を受けた割合が有意に低かった。放射線療法においては、線量依存性に局所制御率や予後が改善することが過去の研究で示されており、前述の結果が膵頭部腫瘍で予後不良となった一因と考えられた。また、前方浸潤陽性例では前方浸潤陰性例と比べ照射後 6 カ月以内の腹膜播種の出現が有意に多く、このことが予後不良の一因となったと考えられた。これらの予後因子に基づいて治療適応を検討することにより、GPT はより有望な治療法となる可能性がある。

#### 【結語】

GPT は LAPC に対する安全で有効な治療選択肢となり、特に膵体尾部腫瘍と前方浸潤陰性例において予後を改善する可能性があることが示された。今後、腫瘍の局在や遠隔転移のリスクを考慮した適応の検討が必要である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3180 号	氏 名	小倉 佑太
論文題目 Title of Dissertation	局所進行切除不能膵癌に対するゲムシタビン併用陽子線治療における長期生存に関する因子の検討 Factors associated with long-term survival in gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for non-metastatic locally advanced pancreatic cancer: a single-center retrospective study		
審査委員 Examiner	主 査 児玉 裕三 Chief Examiner 副 査 藤山 隆司 Vice-examiner 副 査 青井 貴之 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

## 【背景/目的】

膵癌の約30%の症例は、広範な血管浸潤のみにより切除不能な非転移性局所進行切除不能膵癌 (Locally advanced pancreatic cancer; LAPC) として診断される。LAPCの治療法として化学療法や放射線療法があり、それらを組み合わせた化学放射線療法では局所制御率の向上が報告されている。LAPCの約30%の症例は、遠隔転移をきたさず局所進行のみが直接死因となることが知られており、化学放射線療法は特にこれらの患者群にとって有効な治療法である。

近年、膵癌に対する放射線療法として陽子線や炭素線を用いた粒子線治療が注目されている。粒子線はBragg Peakにより周囲の正常組織への線量を低減しつつ、腫瘍への選択的な高線量の照射を可能にする。これまでLAPCに対する粒子線治療の有効性が報告されているが、どのような患者群がその恩恵を最も受けるかは依然として明らかでない。本研究では、LAPCに対するゲムシタビン併用陽子線治療 (Gemcitabine-concurrent proton radiotherapy; GPT) を行った症例を後方視的に検討し、長期成績と予後因子を明らかにすることを目的とした。

## 【方法】

2009年から2019年に兵庫県立粒子線医療センターでGPTを受けたLAPC患者で、原疾患に対する前治療歴がなく、67.5 Gray equivalent (GyE) / 25 fraction, ゲムシタビン 800mg/m<sup>2</sup>点滴静注 (1、8、15日目) のプロトコル治療を受けた123名を対象とした。

全生存率、局所制御率、無増悪生存率、有害事象および予後因子について検討した。全生存率、局所制御率および無増悪生存率はKaplan-Meier法とlog-rank検定を用いて解析を行った。有害事象はNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0を参照し評価した。予後因子の単変量・多変量解析にはCox比例ハザードモデルを用いた。

## 【結果】

治療開始日からの生存期間中央値は18.7カ月であった。1年/2年の全生存率、局所制御率、無増悪生存率は、それぞれ70.4/35.7%、78.2/59.0%、38.6/20.8%であった。有害事象に関しては、急性期有害事象は全て血液毒性によるもので、Grade 3が52名 (42%)、Grade 4が3名 (2%) であった。Grade 5の急性期有害事象は認めなかった。晩期有害事象としては、6名 (5%) にGrade 3の有害事象を認め、胆管狭窄と十二指腸狭窄がそれぞれ1名 (1%)、胃出血が4名 (3%) であった。2名 (2%) にGrade 4の胃出血を認めた。3名 (2%) にGrade 5の有害事象を認め、十二指腸穿孔が1名 (1%)、金属ステント留置例での胆管穿孔が2例 (2%) であった。

予後因子に関する多変量解析では、腫瘍局在と前方浸潤の有無が独立した予後因子として同定された ( $p=0.040, 0.015$ )。膵体尾部腫瘍では膵頭部腫瘍に比べ有意に予後が良好であり (24.1カ月 vs. 14.0ヶ月、 $p=0.001$ )、前方浸潤陰性例では前方浸潤陽性例に比べ有意に予後が良好であった (28.1カ月 vs. 17.4ヶ月、 $p=0.024$ )。膵体尾部腫瘍は膵頭部腫瘍と比較し、肉眼的腫瘍体積における60GyE以上の照射を受けた割合が有意に高かった (66.8 vs. 50.0%、 $p<0.001$ )。また、前方浸潤陽性例は前方浸潤陰性例と比較し、照射後6カ月以内の腹膜播種の出現が有意に多かった ( $p=0.039$ )。

#### 【考察】

本研究で示されたGPTの生存期間は、粒子線治療や強度変調放射線治療の既報と遜色なく、LAPCの標準治療であるFOLFIRINOX療法やGnP療法と比較しても許容されるものだと考えられた。また、GPTは高い局所制御効果が期待でき、有害事象が比較的少ない安全な治療法であることも示された。

予後因子の検討では、腫瘍局在と前方浸潤の有無が独立した予後因子であることが明らかとなり、膵体尾部腫瘍と前方浸潤陰性例で良好な予後を示した。腫瘍局在に関しては、膵頭部腫瘍では隣接する十二指腸により照射線量の制限を受けるため、結果的に膵体尾部腫瘍に比べ60 GyE以上の高線量の照射を受けた割合が有意に低かった。放射線療法においては、線量依存性に局所制御率や予後が改善することが過去の研究で示されており、前述の結果が膵頭部腫瘍で予後不良となった一因と考えられた。また、前方浸潤陽性例では前方浸潤陰性例と比べ照射後6カ月以内の腹膜播種の出現が有意に多く、このことが予後不良の一因となったと考えられた。

#### 【結論】

GPTはLAPCに対する安全で有効な治療選択肢となり、特に膵体尾部腫瘍と前方浸潤陰性例において予後を改善する可能性があることが示された。今後、腫瘍局在や遠隔転移のリスクを考慮した適応の検討が必要である。

本研究は、局所進行切除不能膵癌に対するゲムシタビン併用陽子線治療の長期生存に関する因子について研究し、腫瘍局在と前方浸潤の有無が予後因子であることを明らかにした報告である。今後の治療適応の選択に有用な知見を得たものとして価値ある業績と認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。