



## Proton radiotherapy as a treatment strategy to increase survival in locally advanced pancreatic cancer in the body and tail: a retrospective study

阿見，勝也

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8765号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100489990>

※ 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。



(課程博士関係)

## 学位論文の内容要旨

Proton radiotherapy as a treatment strategy to increase survival in  
locally advanced pancreatic cancer in the body and tail:  
a retrospective study

局所進行切除不能膵体尾部癌に対する陽子線治療の後方視的研究；  
予後延長への治療戦略

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)

阿見 勝也

## 局所進行切除不能膵体尾部癌の予後を延長する治療戦略としての化学陽子線治療：後方視的研究

### 【緒言】

膵癌は癌関連死亡原因の第4位であり、5年生存率は9%と推定されている。診断時に約80%の患者は切除不能と診断されるが、その内、約50%は遠隔転移を認め、30%以上は遠隔転移を伴わない局所浸潤による切除不能膵癌(局所進行切除不能膵癌 Locally advanced pancreatic cancer; LAPC)と診断される。LAPCに対する標準療法は化学療法または化学放射線療法である。LAPCの30%は遠隔転移を伴わない局所進行が原因で死亡することが示されており、また、腹部神経叢や胆管などの隣接臓器に浸潤している場合、疼痛や黄疸などの症状を呈することがある。これらのことから、LAPCに対する放射線治療による局所制御は生存および緩和的利益をもたらす可能性がある。

近年、陽子線治療(Proton radiotherapy; PT)や炭素イオン線治療などの粒子線治療は、世界中で普及している。粒子線治療はブレーキングピーコ現象を特徴とし、周囲の正常組織への線量が低減され腫瘍への選択的な照射が可能となるため、腫瘍体積を高い精度でカバーすることができる。膵臓が放射線感受性の高い消化管に近接していることからも、LAPCに対する粒子線治療は注目されている。

2012年、我々は LAPCに対するゲムシタビン(Gemcitabine; GEM)併用 PT の治療成績に関する第I/II相試験の成績を世界で初めて報告した。さらに、2021年には LAPCに対する GEM 併用 PTについて、123例の長期予後を報告したが、この研究では、膵体部および尾部の LAPCの方が膵頭部の LAPCよりも生存期間が有意に長いことが示唆された。膵頭部 LAPCは十二指腸に近接していることが多く照射線量が制限されているため、膵頭部に比べて膵体部および尾部の方が LAPC は PT により適している可能性がある。また、胆管浸潤の多い膵頭部 LAPC と胆管浸潤の少ない膵体部・尾部 LAPCでは、照射線量だけでなく経過観察や合併症の違いから臨床治療が異なるため両者を区別し対応する必要がある。本研究の目的は、膵体部および尾部 LAPC を対象とした大規模なレトロスペクティブな解析を行うことで、PT の安全性と治療成績を検討し長期生存に寄与する予後因子を同定することである。

### 【方法】

2009年2月から2021年1月までに兵庫県立粒子線医療センターでPT(67.5GyE/25回)を受けた膵体部および尾部の LAPC 患者 200 名を対象とした。膵癌の診断は、腫瘍マーカーおよび CT や MRI などの画像診断により組織学的または臨床的に行われた。

併用化学療法は GEM または S-1 単剤療法を用いたが、年齢や既往歴、パフォーマンスステータスの低下により化学療法に適さないと判断された患者は、化学療法を併用せずに PTを行った。有害事象は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse

Events (version 5.0)を参照し評価され、発症時期により早期：PT 後 3 カ月以内、後期：PT 後 3 カ月以降に分類された。

### 【結果】

200 人の患者のレビューを行った。女性 91 人、男性 109 人、年齢中央値は 65 歳、CA19-9 値と CEA 値の中央値はそれぞれ 231.9U/mL と 3.5ng/mL であった。91 例(45.5%)、37 例(18.5%)、72 例(36.0%)にそれぞれ腹腔動脈(Celiac artery; CA)、上腸間膜動脈(Superior mesenteric artery; SMA)、CA と SMA 両方の浸潤が認められた。脾前方浸潤は 130 例(65.0%)に認められた。全例が 25 回照射の計 67.5GyE の PT 照射を受けた。

PT 治療開始日からの全生存期間中央値は 18.4 カ月で、1 年/2 年全生存率、1/2 年局所無増悪生存期間(Local progression-free survival; LPFS)はそれぞれ 69.6/35.4%、84.3%/68.0% であった。

早期有害事象ではグレード 3 以上の血液毒性は 71 例(35.5%)、消化管出血・潰瘍 15 例(7.5%)、皮膚炎 2 例(1.0%)に認められた。晚期の有害事象ではグレード 3 の消化管出血・潰瘍は 14 例(7.0%)で認められ、グレード 5 の消化管穿孔を 1 例(0.5%)であった。

予後因子に関する多変量解析では、CA 19-9  $\geq 231.9\text{U/mL}$ ( $P=0.001$ )、SMA 浸潤(SMA のみ浸潤 vs. CA のみ浸潤  $P=0.049$ 、CA および SMA の浸潤 vs. CA のみの浸潤  $P=0.017$ )、脾前方浸潤( $P=0.006$ )、および同時化学療法の未完遂( $P=0.009$ )が独立した予後因子として同定された。これらの予後因子を有する患者は有さない患者と比較して、LPFS の有意差は認められなかったが、distant metastasis free survival; DMFS が有意に不良であった。

### 【考察】

本研究は我々の知る限り、脾体部および尾部の LAPC に対する PT 後の短期および長期の転帰を調査した最大規模の研究である。PT 後の全生存期間中央値は 18.4 カ月、1 年/2 年全生存率、1/2 年 LPFS はそれぞれ 69.6/35.4%、84.3%/68.0% であり、PT 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が示された。また、多変量解析により、SMA 浸潤、PT 前 CA 19-9 高値、脾前方浸潤、および同時化学療法の未完遂が独立した予後因子であることが示された。

同定された予後因子の有無では LPFS に有意差は認められなかったが、DMFS にて有意差を認めた。これは PT 後の遠隔転移が生存率悪化に寄与している可能性を示唆しており、PT の前には放射線学的に陰性の遠隔転移も含めて厳密に除外することが重要である。PT の前に EOB-MRI は肝転移の発見に有効であると報告されており、また、審査腹腔鏡手術が放射線学的に陰性の遠隔転移の診断に有用であることが示されている。PT 前にこれらの検査を活用することで厳密な遠隔転移の除外が可能となり、より良い患者選択につながる可能性がある。

潜伏転移をコントロールするという意味では、PT 施行中、そして前後の化学療法が有益

である可能性がある。本研究では、GEM または S-1 併用化学療法を受けなかった患者は予後が不良であった。GEM または S-1 は、さまざまな固形癌に対して抗腫瘍活性を有し、膵癌では強力な放射線増感剤として作用するとされる。しかし、パフォーマンスステータスが不良、以前の化学療法による副作用が重篤であったなどで化学療法が併用できなかった患者もあり、こうした患者に対しては、PT 単独療法の腫瘍学的効果は限られており十分な効果が得られない可能性がある。そのため、このような患者に対する PT の適応は慎重に検討すべきである。また、化学放射線療法前の導入化学療法の有効性を示す報告もある。導入化学療法は局所腫瘍と潜伏転移巣の両方を標的としており、治療前に腫瘍生物学を判定する役割もあると考えられている。

### 【結論】

膵体部および尾部 LAPC に対する PT 後の短期および長期の予後は良好であった。SMA 浸潤、PT 前の血清 CA 19-9 の高値、膵前周囲浸潤、および同時化学療法の未完遂は予後不良因子であり、遠隔転移のリスクが高い症例では潜在的な遠隔転移を除外し、全身化学療法を併用する必要がある可能性がある。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第3336号	氏名	阿見 勝也
論文題目 Title of Dissertation	<p>Proton radiotherapy as a treatment strategy to increase survival in locally advanced pancreatic cancer in the body and tail: a retrospective study</p> <p>局所進行切除不能胰体尾部癌に対する陽子線治療の後方視的研究；予後延長への治療戦略</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 伊藤 肇 Chief Examiner</p> <p>副査 山口 雅人 Vice-examiner</p> <p>副査 村垣 善浩 Vice-examiner</p>		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

## 【背景】

膵癌は予後不良な疾患であり、診断時に約 30%以上は遠隔転移を伴わない局所進行切除不能膵癌 (Locally advanced pancreatic cancer; LAPC) と診断される。LAPC に対する標準療法は化学療法または化学放射線療法である。

昨今、陽子線治療(Proton radiotherapy ; PT)や炭素イオン線治療などの粒子線治療は、ブレッギングピーグ現象を特徴とし周囲の正常組織への線量が低減され腫瘍への選択的な照射が可能となることから注目されている。また、膵臓が放射線感受性の高い消化管に近接していることからも、LAPC に対する粒子線治療は有効と考えられている。

2021 年、我々は LAPC に対する GEM 併用 PT の 123 例の長期予後を解析し、膵体尾部 LAPC の方が膵頭部 LAPC よりも生存期間が有意に長いことを報告した。膵頭部 LAPC は十二指腸に近接しており照射線量が制限されることが多い、また、胆管浸潤の多い膵頭部 LAPC と胆管浸潤の少ない膵体尾部 LAPC では合併症や臨床経過が異なることからも両者を区別し対応する必要がある。そこで、膵体尾部 LAPC に対する PT の治療成績を検討し、長期生存に寄与する予後因子を同定することを目的に大規模な後方視的解析を行った。

## 【方法】

2009 年 2 月から 2021 年 1 月までに兵庫県立粒子線医療センターで PT (67.5GyE/25 回) を受けた膵体尾部 LAPC 患者 200 名を対象とした。併用化学療法は GEM または S-1 単剤療法を用いたが、年齢や既往歴、パフォーマンスステータスの低下により化学療法に適さないと判断された患者は、化学療法を併用せずに PT を行った。

## 【結果】

200 人の患者のレビューを行った。女性 91 人、男性 109 人、年齢中央値は 65 歳、CA19-9 値と CEA 値の中央値はそれぞれ 231.9U/mL と 3.5ng/mL であった。91 例(45.5%)、37 例(18.5%)、72 例(36.0%) にそれぞれ腹腔動脈(Celiac artery; CA)、上腸間膜動脈(Superior mesenteric artery; SMA)、CA と SMA 両方の浸潤が認められた。膵前方浸潤は 130 例(65.0%) に認められた。全例が 25 回照射の計 67.5GyE の PT 照射を受けた。

PT 治療開始日からの全生存期間中央値は 18.4 カ月で、1 年/2 年全生存率、1/2 年局所無増悪生存期間 (Local progression-free survival; LPFS) はそれぞれ 69.6/35.4%、84.3%/68.0% であった。

早期有害事象ではグレード 3 以上の血液毒性は 71 例(35.5%)、消化管出血・潰瘍 15 例(7.5%) に認められた。晩期有害事象ではグレード 3 の消化管出血・潰瘍は 14 例(7.0%)、グレード 5 の消化管穿孔を 1 例(0.5%) に認められた。

多変量解析では、CA 19-9  $\geq 231.9\text{U/mL}$  ( $P=0.001$ )、SMA 浸潤 (SMA のみ浸潤 vs. CA のみ浸潤  $P=0.049$ 、CA および SMA の浸潤 vs. CA のみの浸潤  $P=0.017$ )、膵前方浸潤 ( $P=0.006$ )、および同時化学療法の未完遂 ( $P=0.009$ ) が独立した予後因子として同定された。これらの予後因子を有する患者は有さない患者と

比較して、LPFS の有意差は認められなかつたが、distant metastasis free survival； DMFS が有意に不良であった。

### 【考察】

本研究は我々の知る限り、膵体尾部の LAPC に対する PT 後の短期および長期の転帰を調査した最大規模の研究であり、PT 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が示された。また、多変量解析により、SMA 浸潤、PT 前 CA 19-9 高値、膵前方浸潤、および同時化学療法の未完遂が独立した予後因子であることが示された。

同定された予後因子の有無では LPFS に有意差は認められなかつたが、DMFS にて有意差を認めた。これは PT 後の遠隔転移が生存率の悪化に寄与している可能性を示唆しており、PT の前には放射線学的に陰性の遠隔転移も含めて厳密に除外することが重要であり、EOB-MRI や審査腹腔鏡手術などを用いることにより良い患者選択につながる可能性がある。

潜伏転移をコントロールするという意味では、PT 施行中、そして前後の化学療法が有益である可能性がある。本研究では、GEM または S-1 併用化学療法を受けなかつた患者は予後が不良であった。GEM または S-1 は様々な固形癌に対して抗腫瘍活性を有し、膵癌では強力な放射線増感剤として作用するとされる。しかし、パフォーマンスステータスが不良、以前の化学療法による副作用が重篤であったなどで化学療法が併用できなかつた患者もあり、こうした患者では PT 単独療法の腫瘍学的効果は限られ十分な治療効果が得られない可能性があり、PT の適応は慎重に検討すべきである。また、化学放射線療法前の導入化学療法の有効性を示す報告もある。導入化学療法は局所腫瘍と潜伏転移巣の両方を標的としており、治療前に腫瘍生物学を判定する役割もあると考えられている。

### 【結論】

膵体尾部 LAPC に対する PT の短期および長期の予後は良好であった。SMA 浸潤、PT 前の血清 CA 19-9 の高値、膵前周囲浸潤、および同時化学療法の未完遂は予後不良因子であり、遠隔転移のリスクが高い症例では潜在的な遠隔転移を除外し、全身化学療法を併用する必要がある可能性がある。

本研究は、LAPC に対する PT について、その安全性と有効性を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかつた膵体尾部 LAPC に特化した大規模な症例群における治療成績、予後因子について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。

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。