



A Phase I/II Study of Gemcitabine-Concurrent Proton Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer without Distant Metastasis

Terashima, Kazuki

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2012-03-25

(Date of Publication)

2012-10-02

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5453

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005453>

※ 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

A Phase I/II Study of Gemcitabine-Concurrent Proton Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer without Distant Metastasis

遠隔転移を伴わない局所進行膵癌に対する Gemcitabine 同時併用陽子線治療の
第 I/II 相試験

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
放射線医学
(指導教員：杉村和朗教授)

寺嶋 千貴

【最初に】

膵癌の予後は非常に悪い。膵癌全体の 5 年生存率は約 5% であり、切除例においても 10-20% と低い。また、切除可能な状態で発見される膵癌は膵癌全体の 15-20% に過ぎない。

切除は不可能であるが遠隔転移を来していない膵癌を特に局所進行膵癌と定義し、従来 5-FU を併用した化学放射線療法が標準療法とされてきた。近年では Gemcitabine による化学療法の良い治療成績が示されたことで、Gemcitabine を併用した化学放射線療法の臨床試験が多く行われ、いくつかの試験ではより生存率を向上させられる可能性が示唆されている。しかし、これらの試験では放射線照射線量の制限 (50Gy 以下)、照射範囲の制限 (予防照射領域を設定せず、腫瘍に対してのみ照射)、Gemcitabine 投与量の制限が必要であることも示された。これらの制限は主に、膵が消化管と近接していることが原因と考えられた。そこで我々は X 線に代わって陽子線を用いた放射線治療を行うことで、より高用量の Gemcitabine を併用しつつ、50Gy 以上の照射を行い、かつ照射領域に所属リンパ節領域、傍大動脈リンパ節領域および腹腔動脈や上腸間膜動脈周囲を含めることができると考えた。

陽子線や炭素イオン線による粒子線治療はそれらの物理学的特性 (線量集中性の高さ) から、より腫瘍へ高線量を照射し、かつ周囲正常組織の線量を低下させることができる。我々は 2004 年から 2006 年に局所進行膵癌に対して陽子線単独 (40-50GyE) による治療を行った。これらの治療成績は他の治療と比較して勝るものではなかったが、局所進行膵癌に対する陽子線治療の安全性を確認することができた。そこで今回、Gemcitabine を同時併用した陽子線治療 (GPT: Gemcitabine-concurrent Proton Radiotherapy) の臨床試験を計画した。

【対象と方法】

適応

遠隔転移を伴わない切除不能局所進行膵癌を対象とした。病理学的に腺癌と診断されていること。PS は 0-2。化学療法を受けられる状態であること。

腹部の放射線治療の既往や、膵癌に対する別の治療を受けていた場合は適応外とした。すべての患者は適切なインフォームドコンセントを受けていること。

治療前検査

評価基準として、GPT 開始前に腹部造影 CT、胸部 CT、PET-CT、上部消化管内視鏡、腫瘍マーカー (CA19-9、CEA、DUPAN-2、SPAN-1) の検査を行った。

治療方法

・同時併用化学療法および継続化学療法

すべてのプロトコールにおいて、Gemcitabine (800mg/m²) を陽子線治療開始 1 日目、8 日目、15 日目に経静脈的に 30 分間で投与した。白血球数が 2000/mm³ 以下もしくは血小板数が 70000/mm³ 以下の場合には投与を延期した。

GPTが終了した後も、可能な限り Gemcitabine を中心とした化学療法を継続した。

・陽子線治療

兵庫県立粒子線医療センターでは陽子線と炭素イオン線の2種類の粒子線治療が可能であるが、陽子線は回転型ガントリーを用いた自由な角度からの照射が可能であるため、消化管への照射線量を抑えるために全例に陽子線を使用した。(炭素イオン線は固定ポートからの照射であるため、微妙な角度選択が重要である膵癌の治療には使いにくい)

陽子線治療には呼吸同期システムを用いた。

陽子線治療の生物学的効果比 (RBE: relative biologic effect) は実験により 1.1 と定め、Gy-Equivalents(GyE)としてX線との等価線量で評価した。

・陽子線治療計画

CT画像を用いて、原発腫瘍および明らかなリンパ節転移を肉眼的腫瘍体積 (GTV: Gross Tumor Volume) とした。臨床標的体積 (CTV: Clinical Target Volume) は GTV に 5mm のマージンを追加し、さらに所属リンパ節領域、傍大動脈リンパ節領域、腹腔動脈周囲、上腸間膜動脈周囲を含めた。(これらの領域への転移は複数の文献により局所進行膵癌の予後規定因子であると報告されている。) 計画的体積 (PTV: Planning Target Volume) は CTV に 5mm のセットアップマージンおよび呼吸同期マージン (吸気および呼気での CT を撮像し呼吸移動量を計測) を追加した領域を設定した。リスク臓器 (OAR: Organs at Risk) として胃、十二指腸を含めた小腸、腎、脊髄を設定し、胃と十二指腸は 50GyE 以下、脊髄は 45GyE 以下になるように線量を制限した。またそれら OAR への照射体積も可能な限り小さくなるように注意した。

・線量分割

本試験では3種類のプロトコルを使用した。初期には原発巣が消化管に近接していた場合 (消化管近接例) に対して P-1 (50GyE/25fr)、消化管に近接していなかった場合 (消化管非近接例) に対して P-2 (70.2GyE/26fr) の2種類のプロトコルを使い分けた。その後、全ての膵癌を同一のプロトコルで治療するために、消化管近接例・非近接例に関わらず P-3 (field-within-a-field 法を用いた 67.5GyE/25fr) を使用した。

P-3 における field-within-a-field 法は、消化管を含めた PTV 全体に対しての照射と、消化管を除外した領域への照射を分けて行う方法である。それぞれの領域に対しては 2GyE と 0.7GyE、1.8GyE と 0.9GyE もしくは 1.6GyE と 1.1GyE の3種類の線量を、消化管線量等を評価しながら使い分けた。この方法を用いることで消化管近接例・非近接例に関わらず、PTV 全体に 1回 1.6~2GyE が照射されることを保証しながら、消化管と接する領域以外の大部分には 1回 2.7GyE が照射することが可能になった。(Figure 1)

経過観察

GPT 終了後、全症例において、腹部造影 CT を 3ヶ月ごと、腫瘍マーカー検査を毎月

行った。また上部消化管内視鏡も 3ヶ月ごとに行った。有害事象の評価には CTCAE v3.0 を使用した。

プロトコルの比較

field-within-a-field 法の有効性を評価するために P-1 と P-3、P-2 と P-3 を線量・体積ヒストグラム (DVH: Dose-Volume Histogram) を用いて比較した。比較対象は GTV、CTV、PTV の $D_{80\%}$ 、 $D_{50\%}$ 、 $D_{20\%}$ 、および胃と十二指腸の D_{max} とした。($D_{x\%}$ とは全体積の $x\%$ が照射される線量と定義、 D_{max} は最大線量と定義)

局所制御の評価

局所制御の評価は造影 CT 上での腫瘍最大径の変化、内部の CT 値の変化、腫瘍マーカーの変化、PET-CT での集積の変化を総合的に検討して行った。原発巣の増大、所属リンパ節の腫大、もしくは遠隔転移のない状態での 3ヶ月以上継続する腫瘍マーカーの増大のいずれかを認めた場合を局所再発と定義した。

評価項目と統計解析

第1の評価項目を治療遂行性と毒性 (有害事象) の評価とし、第2として局所非再発率、無病生存率、全生存率とした。局所非再発率、無病生存率、全生存率は Kaplan-Meier 法で解析を行い、プロトコル間の比較には t 検定を使用した。

【結果】

2009年2月から2010年8月までに合計50例が登録され、GPTが行われた。プロトコルの内訳は5例がP-1、5例がP-2、40例がP-3であった。(詳細はTable 1を参照)

プロトコル間の比較の結果はTable 2に示した。P-3が多く消化管近接例を含んでいたにも関わらず、 $D_{80\%}$ を除くすべての項目においてP-1よりP-3が有意に高かった。P-2とP-3ではいずれの項目にも有意差は見られなかった。十二指腸の D_{max} はP-1、P-2よりP-3の方が有意に低かった。これらの結果から field-within-a-field 法の優位性が示唆された。(Table 2)

遂行性と有害事象

・P-1とP-2

P-1では5例全例が予定通りの治療を完遂した。P-2では5例中1例が胃出血のため陽子線治療を62.1GyEで中断した。この胃出血は内服治療のみで治癒した。化学療法による血液毒性は耐容内であった。観察された有害事象をtable 3に示す。

・P-3

40例中5例(13%)が、血液毒性と消化管毒性によって、予定された3回のGemcitabine投与の3回目が投与できなかった。急性期において多かった有害事象は好中球減少、食欲低下、体重減少であった。

晩期有害事象としては胃出血および潰瘍が多かった。出血を伴った胃潰瘍 (CTCAE v3 おける grade 3 以上) が 4 例 (10%) に見られた。これらはすべて膵体尾部癌であった。この 4 例中 3 例は内服治療のみで治癒したが、1 例 (3%) は治療終了 6 ヶ月後に出血がコントロールできずに死亡した。

局所制御および遠隔転移、生存

全症例における 1 年局所無再発率、無再発生存率、全生存率はそれぞれ 81.7%、64.3%、76.8%であり、P-3 においてはそれぞれ 79.9%、60.8%、60.8%であった。(Figure 2, 3)

【考察】

本試験において、GPT は高い遵行性と耐用性が示された。P-3 における晩期の胃粘膜毒性については、消化管蠕動によって計算以上の陽子線が胃に照射されていることが原因の一つと考えられるが、蠕動運動まで考慮することは現在の治療計画技術では不可能である。現在我々は、消化管毒性を軽減させるために、照射領域と照射角度の調整や field-within-a-field 法における線量分割の割合の調整によってより消化管線量を減少させている。

胃の晩期毒性の頻度とは対照的に、十二指腸の致命的な潰瘍や出血は観察されていない。このことは非常に興味深く、現在も小腸内視鏡を用いて経過観察を続けている。

field-within-a-field 法を用いた陽子線治療を行うことで、X 線による放射線治療で示された問題点 (線量の制限、照射領域の制限、Gemcitabine 用量の制限) を解決することができた。

本試験においては、予想以上の高い 1 年局所無再発率と全生存率 (それぞれ 81.7%、76.8%) が示された。また、1 年無再発生存率は 64.3%と、局所無再発率や全生存率に比べて低かったが、それでも他の治療法 (X 線による化学放射線療法で 10-20%、Gemcitabine による化学療法で 10-15%と報告されている) と比較すると高かった。このことから高い局所制御率によって遠隔転移が減少している可能性が示唆された。

本試験で示された全生存率は、X 線による化学放射線療法より高かったことから、field-within-a-field 法を用いた陽子線治療と、Gemcitabine さらには他の有効な薬剤を併用することで、局所進行膵癌の予後を改善させることができると考えられた。

【まとめ】

局所進行膵癌に対する Gemcitabine 同時併用の field-within-a-field 法を用いた陽子線治療は高い局所無再発率、全生存率を示した。症例数や観察期間はまだ短い、非常に有望な治療法であると考えられた。

Table 1. Patient Characteristics

	Protocol P-1 (n = 5)	Protocol P-2 (n = 5)	Protocol P-3 (n = 40)
Characteristic			
Follow-up time, months			
Median (Range)	12.3 (8.2-18.6)	19.6 (17.7-21.5)	12.1 (3.2-22.3)
Age, years			
Median (Range)	57 (55-75)	56 (45-72)	64 (49-83)
Gender			
Male	3	2	18
Female	2	3	22
ECOG-PS			
0	2	3	27
1	3	2	10
2	0	0	3
UICC-TNM			
T3N1M0	0	1	4
T4N0M0	1	2	6
T4N1M0	4	2	30
Tumor location			
Head	1	0	18
Body/tail	4	5	22
Tumor size, cm			
Median (Range)	4.6 (3.1-5.6)	3.2 (4.5-7.2)	3.7 (2.5-7)
CEA, ng/mL			
Median (Range)	3.8 (1-12)	1.6 (1-6)	3 (0.9-16.4)
CA19-9, U/mL			
Median (Range)	999 (0-6010)	73.2 (15-731)	185 (0-27600)

Abbreviations: ECOG indicates Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; UICC-TNM, the International Union Against Cancer (UICC) TNM staging system.

Table 2. Summary of proton therapy

	P-1	P-2	P-3	t-test	
	50 GyE/25 fr	70.2 GyE/26 fr	67.5 GyE/25 fr	(P-1, P-3)	(P-2, P-3)
	Median (range), GyE	Median (range), GyE	Median (range), GyE	P-value	P-value
GTV D _{80%}	49.9 (49.6-50)	58.2 (43.6-68.1)	53.4 (43.1-66.4)	<0.01	0.12
GTV D _{50%}	50.2 (50-50.4)	64.4 (49.2-70.1)	61.1 (50.2-67.6)	<0.01	0.22
GTV D _{20%}	50.6 (50.4-50.8)	66.6 (52.3-70.4)	66 (57.1-68.1)	<0.01	0.88
CTV D _{80%}	49.9 (49.4-50.4)	56.1 (41.9-65.6)	52.5 (41.7-60)	<0.01	0.19
CTV D _{50%}	50.3 (50-50.5)	64.4 (48.9-69.1)	62.6 (53.2-67.1)	<0.01	0.68
CTV D _{20%}	50.7 (50.5-51)	66.6 (51.6-70.8)	67.4 (65.4-68.2)	<0.01	0.85
PTV D _{80%}	49.7 (49.4-50.1)	51.6 (36.6-60.7)	49.4 (40.8-61)	0.72	0.42
PTV D _{50%}	50.3 (50-50.5)	61.4 (46.2-67.6)	59.5 (46.3-66.5)	<0.01	0.50
PTV D _{20%}	50.8 (50.6-51.2)	66.3 (50.8-70.4)	66.9 (63.1-68)	<0.01	0.89
Stomach					
D _{max}	51 (4-52)	46 (39-56)	48 (38-52)	0.52	0.54
Duodenum					
D _{max}	41 (40-46)	51 (51-52)	48.5 (42-52)	<0.01	<0.01

Abbreviations: GyE indicates gray equivalents; fr, fractions; GTV, gross tumor volume; CTV, clinical target volume; PTV, planning target volume; D_{x%}, dose delivered to x% of the target volume; D_{max}, maximum dose.

Table 3. Acute and late adverse events of grade 3 or greater

Toxicity	P-1 (n = 5)		P-2 (n = 5)		P-3 (n = 40)			
	Acute		Acute	Late	Acute		Late	
	Grade 3		Grade 3	Grade 3	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 5
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hematologic								
Leukopenia	1	(20)	3	(60)	15	(38)	1	
Neutropenia	1	(20)	2	(40)	9	(23)	2	
Anemia			1	(20)				
Thrombocytopenia			1	(20)	2	(5)		
Gastrointestinal								
Nausea					2	(5)		
Vomiting					1	(3)		
Anorexia	1	(20)	1	(20)	3	(8)	1	(3)
Epigastralgia	1	(20)			2	(5)		
Gastric ulcer				1 (20)			3 (8)	1 (3)
Miscellaneous								
Weight loss					3	(5)		
Fatigue	1	(20)			1	(3)	1	(3)

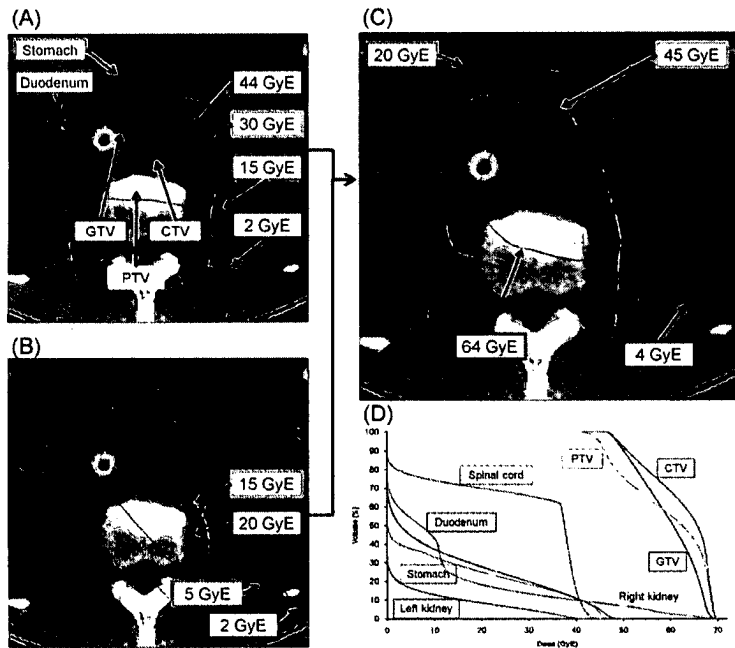


Fig. 1. P-3 (field-within a-field 法) で治療を行った実際の症例を呈示。
 (a) PTV 全体に 1 回 1.8GyE を照射。合計では PTV の最低線量は 45GyE となる。
 (b) 消化管を含まない領域に対して 1 回 0.9GyE を照射。合計で 22.5GyE が照射される
 (c) (a)と(b)を合計すると全体で最大 67.5GyE の照射となる。
 (d) この治療の DVH

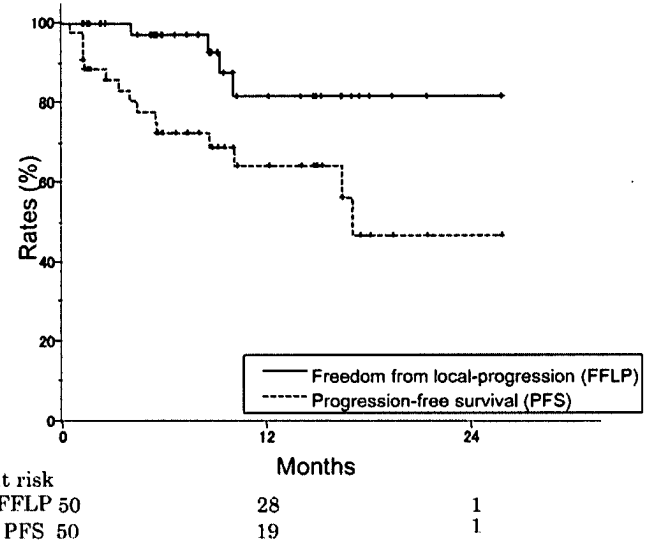


Fig. 2. 全症例 (50 例) の局所無増悪生存 (FFLP) を実線、無再発生存 (PFS) を点線で示す

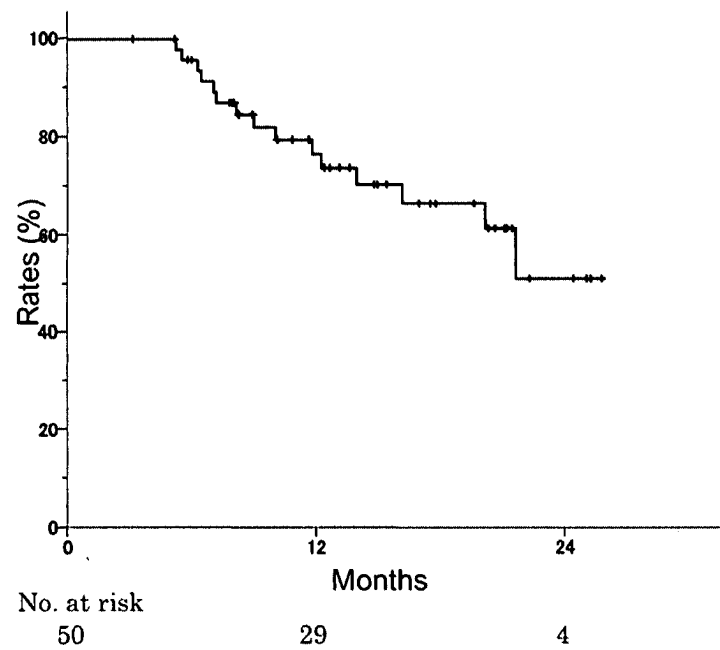


Fig. 3. 全症例 (50 例) の全生存を示す。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2250号	氏名	寺嶋 千貴
論文題目 Title of Dissertation	A Phase I/II Study of Gemcitabine-Concurrent Proton Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer without Distant Metastasis. 遠隔転移を伴わない局所進行膵癌に対する Gemcitabine 同時併用陽 子線治療の第 I/II 相試験		
審査委員 Examiner	主 査 寺嶋 智雄 Chief Examiner 副 査 南 博信 Vice-examiner 副 査 黒 坂 昌 弘 Vice-examiner		

膵癌は依然として予後不良な腫瘍であり、手術不能例に関しても、有効な治療がなかなか得られないのが現状である。そのような中、申請者は遠隔転移を伴わない局所進行膵癌に対する Gemcitabine 同時併用陽子線治療の有効性について検討した。

合計 50 名の患者に対して検討を行った。全ての患者に対して適切な informed consent をあらかじめ取得した。また、倫理委員会の承認等も適切に行われた。

まず、baseline として、全ての患者に対し、腹部 contrast-enhanced CT scan、胸部 CT scan、FDG-PET、消化管内視鏡検査、腫瘍マーカー測定を施行した。腫瘍の staging は UICC grading system に基づいて行った。全症例に対して、Gemcitabine (800mg/m²) を 30 分かけて静注を最初の 3 週間に施行した (days 1, 8, and 15) 消化管に近接する腫瘍の 5 症例は P-1(50 Gy equivalent in 25 fractions)、消化管非近接 5 症例には P-2(70.2 Gy equivalent in 26 fractions)、その後 enroll した患者 40 症例に関しては消化管に近接しているかに関わらず P-3(67.5 Gy equivalent in 25 fractions using the field-within-a-field technique) のプロトコルで照射を行った。対象とした「遠隔転移を伴わない局所進行膵癌」症例としては、遠隔転移を要さない切除不能あるいは境界域の患者で、1) 組織学的あるいは細胞学的に膵腺癌であると確認され、2) ECOG performance status 0-2、3) 化学療法を受けることのできる状態であるものを選択した。実際の照射は兵庫県立粒子線医療センターにて行った。同センターでは量子線と炭素イオン線両者の照射を行うことが可能であるが、前者を選択した。理由は、全方向から照射することにより、ターゲットを絞って選択的に照射を行うことができることによる。経過観察は 3 カ月ごとに腹部 contrast-enhanced CT scan の施行と腫瘍マーカーの測定によって行い、また、治療終了時とその後 3 カ月ごとに上部消化管撮影を行った。

その結果、P-1 の 5 名は全員治療を完遂することができた。また、P-2 では 4 名が完遂に至り、1 名は胃粘膜出血のため量子線治療を完遂できなかったが、内服のみで治療が可能であった。P-3 は 5/40 名が血液学的、消化器的な副作用のため、3 回目の Gemcitabine 治療を行うことができなかった。後期の toxicity としては胃の出血性潰瘍が最大のものであった。1 名は致死的な出血性潰瘍がみられ、胃の後壁に発生したことからも治療との関連が疑われた。

1 年後の予後は、P-3 で局所進展なしが 81.7%(全患者)、79.9% (P-3)、無増悪生存期間が 64.3%(全患者)、60.8% (P-3)、overall survival は 96.8% (全患者)、60.8%(P-3)と、通常の治療に比べて非常に良好な予後が得られた。局所進展がみられた患者は 50 人中 4 名に過ぎず、局所のコントロールは極めて良好であった。

以上、本研究は、手術不能な膵腺癌に対する Gemcitabine 併用量子線治療の有効性について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった field-within-a-field technique による量子線照射を用いて膵癌に対する新たな治療戦略の新規開発に関し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。