Ⅵ. 膵癌

1. 放射線療法の目的・意義

膵癌（本項では浸潤性膵管癌を指す）のおよそ半数は遠隔転移例で，切除可能例は10～20％である。残る30～40％程度の切除不能局所進行例が化学放射線療法（主に5-FU同時併用）の適応となる[1,2]。放射線療法はまた癌性疼痛の原因療法（緩和的治療）としても有効である。

2. 病期分類による放射線療法の適応

1）切除可能例

1985年，GITSGは治癒切除例を対象としたランダム化比較試験の結果，術後化学放射線療法群は経過観察群に比べ有意な生存期間の延長をみたと報告しているが[3]，症例数が少ないという問題がある。1999年，EORTC は相対的治癒切除例を対象としたランダム化比較試験の結果，術後化学放射線療法群は経過観察群に比べ生存期間が長い傾向はあるものの有意差は認めなかったと報告しているが[4]，統計処理に誤りがあり実際には有意差があるとの批判もある[5]。2004年，ESPAC は治癒切除例を対象としたランダム化比較試験の最終報告で，5-FU併用術後化学放射線療法は有害であり，術後補助療法には5-FU単独化学療法を推奨すると結論付けている[6]。その後のメタ分析でも5-FU併用術後化学放射線療法の有用性は証明されていない[7]。このように，治癒切除例に対する術後化学放射線療法については評価が分かれており（**表1**），標準的治療として推奨できるだけの科学的根拠はない。NCCNの膵腺癌治療ガイドライン2007年版でも，考えられる選択肢のひとつとして45～54Gyの5-FU併用術後化学

表１．術後化学放射線療法についての臨床比較試験

		術後化学放射線療法		有意差
		あり	なし	
Kalser[3]（GITSG）	生存期間中央値	20ヵ月	11ヵ月	p=0.035
	2年生存率	42％	15％	
Klinkenbijl[4]（EORTC）	生存期間中央値	24.5ヵ月	19.0ヵ月	なし
	2年生存率	34％	26％	
Garofalo[5]（EORTC再解析）	2年生存率	37％	23％	p=0.049
Neoptolemos[6]（ESPAC）	生存期間中央値	15.9ヵ月	17.9ヵ月	p=0.05
	2年生存率	29％	41％	
	5年生存率	10％	20％	
Khanna[7]	2年生存率	37～43％	15～37％	なし

放射線療法を提示するにとどまっている[8]。

なお切除可能例に対する術前化学放射線療法は，治癒切除率を向上させるとする報告はあるものの，ランダム化比較試験による有効性の確認が行われていないため，標準的治療としては全く確立されていない[9]。

2）切除不能局所進行例

小規模ながら切除不能局所進行膵癌についてのランダム化比較試験の結果，5-FU併用化学放射線療法群は保存的治療群に比べ有意に生存期間が延長しているので[10]，可能な限り保存的治療を避け化学放射線療法を選択すべきである。5-FU併用化学放射線療法に関しては，GITSGのランダム化比較試験では放射線単独療法に比べ予後が改善されたと報告されているが[2]，いまや2週間もの予定休止期間を含むプロトコルは許容されない。また，ECOGのランダム化比較試験では5-FU単独化学療法と予後に差がなかったと報告されているが[11]，わずか3日間の5-FU併用で化学放射線療法の有用性を評価するのは問題がある。このように高レベルのエビデンスはないものの（**表2**），一般には5-FU同時併用放射線療法は局所進行膵癌に対する標準的治療とみなされてきた[12]。近年，ゲムシタビン併用化学放射線療法も盛んに試みられているが，必ずしも5-FU併用化学放射線療法を凌駕する成績を挙げているわけではない[13, 14]。また，ゲムシタビン単独化学療法とゲムシタビン併用化学放射線療法のどちらが優れているかについては，ランダム化比較試験（ECOG-4201）が開始されたものの登録が

表2．切除不能局所進行膵癌についての臨床比較試験

		化学放射線療法群	放射線療法群	有意差
Moertel[2]（GITSG）	生存期間中央値	10ヵ月	5.5ヵ月	p<0.01
	1年生存率	40％	10％	
		化学放射線療法群	化学療法群	
Klaassen[11]（ECOG）	生存期間中央値	8.3ヵ月	8.2ヵ月	なし
		GEM＋放射線療法群	5-FU＋放射線療法群	
Li[14]	生存期間中央値	14.5ヵ月	6.7ヵ月	p=0.027
Crane[13]（後向き比較試験）	生存期間中央値	11ヵ月	9ヵ月	なし
	1年生存率	42％	28％	
		化学放射線療法群	無治療群	
Shinchi[10]	生存期間中央値	13.2ヵ月	6.4ヵ月	
	1年生存率	53.3％	0％	p=0.0009

振るわず中止となったため，いまだ結論をみていない。

ちなみに手術不能例が化学放射線療法で切除可能となった場合に手術すべきか否かに関しては，エビデンスレベルの高い報告がなく標準的な治療方針はない。

3）遠隔転移例

遠隔転移を伴う切除不能例であっても，癌性疼痛などの腫瘍随伴症状に対しては緩和的放射線治療の適応が成立しうる。除痛の手段としては腹腔神経叢ブロックなど他の方法もあるが，放射線療法には抗腫瘍効果があるため，単なる対症療法とは異なり癌性疼痛の原因療法となる特徴がある。化学療法も癌性疼痛の原因療法となるが，その除痛効果は現在最も有効とされているゲムシタビン単独ですら23.8％にとどまるのに比べ[15]，化学放射線療法では39～84％もの除痛効果が期待できる[10,14,16,20]。

3. 放射線治療

1）標的体積

GTV：画像的に確認できる原発巣と腫大リンパ節を原則とする。リンパ節は一般に短径１㎝以上のものを陽性とみなすことが多い。術後放射線治療の場合はGTVはないが，NCCNガイドラインでは術前のCT所見に基づいて照射野を決めるように勧告している[8]。

CTV：膵癌はリンパ管浸潤や神経周囲浸潤の頻度が高いため[17]，傍大動脈節（腹腔動脈管～上腸間膜動脈根部のレベル）や椎体の腹側にある腹腔神経叢をもCTVに含むべきであるとされる。しかし局所制御が困難な膵癌でこれらの領域まで予防的に照射野に含める意義は乏しいとする考え方もある。手術に関しては，もはや拡大郭清を支持する科学的根拠はないと考えられている[18,19]。放射線療法においても同様に照射野の縮小が試みられており，原発巣と腫大リンパ節のみを含む照射野で化学放射線療法を行っても，照射野外リンパ節再発はみられなかったという報告がある[16]。ただし化学療法を併用しない放射線単独療法の場合には，予防的リンパ節領域の省略には慎重でありたい。特に癌性疼痛を伴う場合は既に腹腔神経叢浸潤をきたしていると考えられるので，画像所見の如何に関わらず十分にこれらの領域をCTVに含めるべきと考えられる。

PTV：CTVにセットアップマージンと内部移動（呼吸性移動や腸管運動などに伴う）を合わせてマージンを設定するが，膵（特に尾部）は呼吸性移動が大きいため頭尾方向のマージンは充分（可能なら1.5～2.0㎝）に確保する。

2）照射野設定

GTVの把握の面からも，正常臓器の被曝軽減の面からも，プランニングCTを用いた三次元治療計画が望ましい。Ｘ線シミュレーターは呼吸性移動の把握が容易であるが，治療計画に用いるのは緩和照射の場合にとどめたい。上肢は照射野に入らないように挙上するなどして固定する。疼痛で下肢の伸展が困難な場合は膝を屈曲させ下に

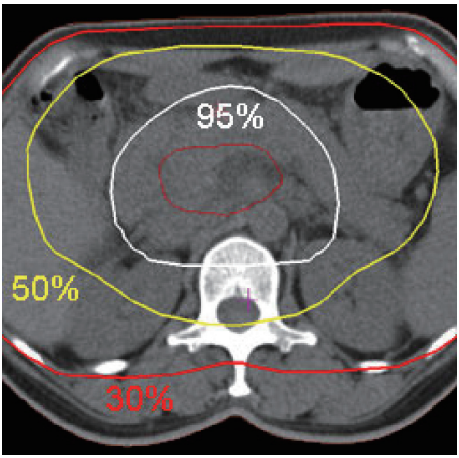

図1. 回転原体照射の例
腎の被曝線量を把握するため等線量曲線を30％領域まで描画している。

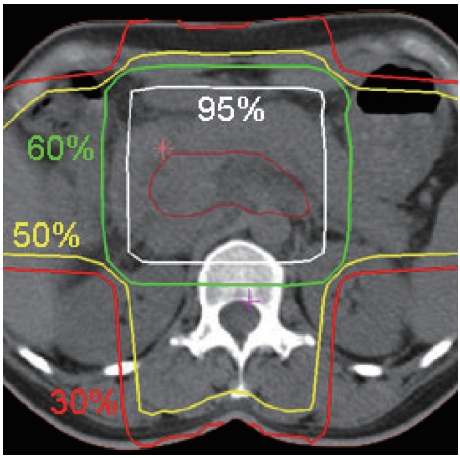

図2. 四門照射の例
腎に注目すると50％領域の割合は図1と大差ないが30％領域が大幅に縮小している。

枕を入れるなどの処置もやむを得ない。ガストログラフィン等による消化管造影は線量分布計算の誤差となるので行うべきでない。腎の耐容線量は20Gy程度なので等線量曲線は低線量域まで描出する（**図1，2**）。

3）照射法

周囲の正常臓器の耐容線量を考慮すると対向二門照射は推奨できず，三門照射や四門照射などの固定多門照射が推奨される（**図2**）。照射法は特定のパターンにこだわらずに，症例毎にビームの角度や比率などを調節し線量分布の最適化を試みる。回転原体照射の場合は低線量ながら正常臓器の照射体積が増大することに留意する（**図1**）。

4）エネルギー

可能な限り10MV以上のエネルギーのＸ線を用いる。るいそうが強く皮下脂肪がほとんどない症例に対する緩和的放射線治療の場合，病巣が治療域に収まるならば電子線の使用も許容し得る。

5）線量・分割

膵癌は放射線感受性が低い上，消化管（特に十二指腸），肝，腎，脊髄など耐容線量の低い臓器に囲まれているため，線量は照射野に含まれる臓器の耐容線量で制限される。切除不能局所進行膵癌を対象とした5-FU併用化学放射線療法において，39.6Gy／22回，50.4Gy／28回，そして59.4Gy／33回の３群を比較した線量増加試験では，59.4Gy／33回群で有意に十二指腸潰瘍などの晩期有害事象が増加したと報告されている[20]。したがって，総線量は50Gy程度，１回線量は1.8～2.0Gy（通常分割照射）がよく，これを上回る総線量も１回線量も推奨できない。ちなみに文献で最も多く見受けられる線量／分割は50.4Gy／28回／5.5週である。脊髄線量は45Gy以下に抑

える。腎は20Gy以上の照射体積を片腎の半分程度に抑えることが望ましい。並列臓器の保護は健全な機能単位をより多く温存することが原則なので，両腎全体に10Gy照射されるよりは片腎全体に20Gy, 片腎全体に20Gyよりは片腎の半分に40Gyを選ぶ。化学放射線療法においては予想以上に正常臓器の耐容線量が低下し得ることを念頭に置くべきであり，30Gy／10回ですら治療死に至ったとの報告もある[13)]。

6）術中照射

切除不能局所進行例あるいは切除例に対する開腹下での追加照射として，術中照射が行われることがある。術中照射の予後延長効果については，ランダム化比較試験でのエビデンスはなく標準的治療としては確立されていないものの，局所制御率や除痛効果は向上するとの報告が多い[9)]。また術中照射は単独では無効で，外照射と併用しなければならないことが多くの文献で示されている。組織内照射で行う場合もあるが，外照射で行う場合は10～20MeVの電子線を，切除例では20～25Gy，非切除例では25～30Gy照射する。１回線量が通常の外照射より１桁多く，消化管潰瘍，血管狭窄，膵膿瘍などの合併症の危険が高いので[9)]，致命的な合併症を防ぐために膵断端や血管吻合部は照射野から外す必要がある。

4. 標準的な治療成績

術後化学放射線療法については，生存期間中央値は16～25ヵ月，２年生存率は29～43％と，また切除不能局所進行例に対する化学放射線療法については，生存期間中央値は８～15ヵ月，１年生存率は40～53％との報告がある（**表1，2**）。

5. 合併症

急性期の有害事象としては，5-FU併用化学放射線療法において，Grade２（WHO）以上のものは貧血が30％，白血球減少症が20％，嘔気・嘔吐が15％，粘膜炎が15％，そして肝機能障害が10％にみられたとの報告がある[1)]。また，シスプラチン＋5-FU併用化学放射線療法においては，Grade２（NCI）以上のものは嘔気・嘔吐が45％，白血球減少症が42％，貧血が21％，血小板減少症が12％，そして胃十二指腸潰瘍が12％にみられたとの報告がある[16)]。化学放射線療法ではしばしばGrade３以上の消化器症状や骨髄抑制をきたし，ときに致死的となることもあるので注意を要する[1,11,14)]。晩期有害事象に関しては，59.4Gyの5-FU併用化学放射線療法において，58.2％に十二指腸潰瘍や十二指腸狭窄などが認められたとの報告がある[20)]。

6. 参考文献

1）Ishii H, Okada S, Tokuuye K, et al. Protracted 5-Fluorouracil Infusion with Concurrent Radiotherapy as a Treatment for Locally Advanced Pancreatic Carcinoma. Cancer 79 : 1516-20, 1997.

2) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma : a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil : The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 48 : 1705-1710, 1981.
3) Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120 : 899-903, 1985.
4) Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region : phase Ⅲ trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 230 : 776-784, 1999.
5) Garofalo MC, Regine WF, Tan MT. On Statistical Reanalysis, the EORTC Trial Is a Positive Trial for Adjuvant Chemoradiation in Pancreatic Cancer. Ann Surg 244 : 332-333, 2006.
6) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 350 : 1200-1210, 2004.
7) Khanna A, Walker GR, Livingstone AS, et al. Is adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. J Gastrointest Surg 10 : 689-97, 2006.
8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.1.2007 : Pancreatic adenocarcinoma.
9) Ghaneh P, Slavin J, Sutton R, et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer. World J Gastroenterol 7 : 482-489, 2001.
10) Shinchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53 : 146-150, 2002.
11) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas : a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil - an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 3 : 373-378, 1985.
12) Okada S. Non-surgical treatments of pancreatic cancer. Int J Clin Oncol 4 : 257-266, 1999.
13) 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.

14) 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 57 : 98-104, 2003.
15) Burris HA, 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 15 : 2403-2413, 1997.
16) Kawakami H, Uno T, Isobe K, et al. Toxicities and effects of involved-field irradiation with concurrent cisplatin for unresectable carcinoma of the pancreas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62 : 1357-62, 2005.
17) Nagakawa T, Konishi I, Ueno K, et al. A clinical study on lymphatic flow in carcinoma of the pancreatic head area-peripancreatic regional lymph node grouping. Hepatogastroenterol 40 : 457-462, 1993.
18) Pedrazzoli S, Dicarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymph-adenectomy associated with pancreatoduodenectomy. In the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas : a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy study group. Ann Surg 228 : 508-517, 1998.
19) 日本膵臓学会．科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2006年版.
20) Morganti AG, Valentini V, Macchia G, et al. 5-fluorouracil-based chemoradiation in unresectable pancreatic carcinoma : Phase Ⅰ～Ⅱ dose-escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59 : 1454-1460, 2004.

脚注

ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC：European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESPAC：European Study Group for Pancreatic Cancer
GITSG：Gastrointestinal Tumor Study Group
NCCN：National Comprehensive Cancer Network

（KKR札幌医療センター放射線科　永倉久泰）