

局所進行膵癌に放射線治療は必要か？

(文責 放射線治療科 澁谷景子)

膵癌は最も予後の悪い癌種のひとつであり、現時点では完全切除以外に長期生存の道はない。しかし、早期より遠隔転移を来すこと、局所でも強い浸潤傾向を呈することから、切除の対象となる割合は、文献上、全症例の僅か15-20%である(Cancer Statistics)。一方で、切除不能の局所進行膵癌に対しては、5-FUをベースとした化学放射線療法が標準的治療と位置づけられてきた。1980年代のRCTの結果に基づくものであるが、生存期間中央値は10ヶ月程度と決して満足できるものではなく、それ以降、放射線治療技術も化学療法も目覚しく進歩したにも関わらず大規模なRCTは行われていない。日本ではゲムシタビン(以下GEM)に続き2006年にはS-1も承認され、遠隔転移を有する症例に対して良好な治療成績が示されつつある。海外でも分子標的薬を含め様々な薬剤の組み合わせが試みられており、遠隔転移のない局所進行膵癌にすら、「放射線治療は必要か」という議論を最近耳にすることが多くなった。その中には放射線治療の本質を正しく捉えているものもあれば、大きな誤解のもとになされているものもある。この場をお借りして、放射線腫瘍医の立場から、局所進行膵癌における最近の治療の動向について述べたい。

昨年、ASCOにてフランスのグループより、full-doseのGEM単独療法と、full-doseのGEM投与開始前に化学放射線療法(5FU+CDDP+RTx60Gy)を加えたアームが比較検討され(第III相試験)、full-doseのゲムシタビン単独療法にて有意に生存率が高かったとの報告がなされた。しかし、このようなレジメンにおける化学放射線療法は過去の知見からも標準治療とは言い難く、現に当アームにおける治療成績は20年以上前のRCTよりもさらに劣るものであった。当発表にて示された結論は「ゲムシタビンの投与にこのようなセッティングでの化学放射線療法の追加は適当ではなかった」というものであるが、あたかも後者のような結論が出たかのごとく情報が流れ、切除不能の膵癌には化学療法のみでよいとの極論が述べられることとなった。固形癌に対し抗癌剤単独より抗癌剤+放射線の方が格段に殺細胞効果が高いのは明らかであるが、膵臓に対しては解剖学的に不利な条件があり、確かに放射線の使い方を誤れば得られる効果は減ってしまう。合併症のために全身化学療法のコンプライアンスを著しく下げってしまうことがあれば、局所の制御率は上がっても生存率の改善に繋げることは難しい。MDACCにて2001年に行われた臨床試験ではGEM200-500mg/m²の同時併用にて1日3Gy、総線量30~33Gyという腹部臓器にとってはあまりに大きな線量で放射線治療がなされていた。予想通り毒性が非常に強く、彼らは「放射線治療とGEMの併用は危険である」と結論づけたが、これは明らかに放射線の線量設定の失敗である。その後、欧米を中心にGEM併用化学放射線療法に関する臨床試験が数多く行われ、現在も進行中であるが、安全かつMSTで11~16ヶ月というのが、その後の信頼できる施設からの報告である。日本ではOkusakaらが、外照射50.4Gy(1回1.8Gy)にGEM250mg/m²/week同時併用という当院とほぼ同じレジメンにて第II相試験を行ったが、結果は1生率28%、MST9.5ヶ月と、残念ながら海外のものに比し極めて低い成績であった。これについての原因は判りかねるが、日本で膵癌の化学放射線療法にあまり良い印象を持たない内科の先生がおられるのには、当結果も一因していると思われる。しかし、1施設での切除成績が悪かったからといって「膵癌に手術は無効である」と結論づけられることはないように、1グループでの治療成績から放射線治療全体を判断してしまうのはあまりに短絡的ではないだろうか。京都大学

放射線治療科では古くから外科とタイアップし、術中照射を初めとした先駆的な治療を行ってきた。2001 年には GEM 併用化学放射線療法に関する臨床試験を開始し、第 I 相試験の結果、放射線治療レジメン（1 回線量 1.8Gy、総線量 54Gy：外照射）における同時併用 GEM の推奨投与量は $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$ であった。これに基づく第 II 相試験の結果、登録より 1 年以上経過した 20 症例に対する治療成績は、生存期間中央値 17 ヶ月、1 年生存率 79%であり、今のところ大変素晴らしい成績であると自我自賛している。しかしこれには反省点もいくつかあり、現在その改良型【full dose の weekly GEM 3 週投与を先行させ、続く加速多分割照射（総線量 45Gy、1 回 1.5GyX 2 回/日）に小量 GEM（ $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$ ）を同時併用】にて第 II 相試験を行っている（JMTO RO-0401）。化学放射線療法にかかる期間の短縮と晩期有害事象の軽減を狙いとしたもので、将来的には neo-adjuvant 療法として、切除の可能性も広げることができればと考えている。

欧米での傾向を見ると、現在の放射線治療技術を駆使し、より選択的な照射をおこなうことで、局所制御率を維持しながら化学療法の intensity を上げようとする試みがなされ、今後全体的にこのような方向に向かうことが予測される。局所治療である放射線治療と全身化学療法のバランスを如何にうまくとるかがポイントであるが、両者の進歩を最大限に生かすことができれば、治療成績のさらなる向上が期待できると考える。

最後に、「局所進行膵癌に対し、やはり放射線治療は必要である。」と考える。