

平成 30 年 5 月 16 日現在

機関番号：84409

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04913

研究課題名(和文) 膵臓癌に対する術前化学放射線療法の高精度化

研究課題名(英文) high-precision neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer

研究代表者

手島 昭樹 (Teshima, Teruki)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター(研究所)・その他部局等・放射線腫瘍科主任部長

研究者番号：40136049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：物理学的アプローチとして、隣接危険臓器である胃・十二指腸に対するVMAT使用時の線量と呼吸移動量の指標として肝臓の中心位置の変動を評価し、4DCTが従来の呼気停止画像より呼吸による位置変動が安定していることを示した。生物学的アプローチとして、In vivoで腫瘍および肺転移抑制がゲムシタビンと放射線併用で有意に抑制された。臨床的アプローチとして2017年7月から膵臓癌術前化学放射線療法は、4DCTを用いたVMATへ移行し高精度化を実現した。2018年4月までに計33例に適用し、今のところ顕著な有害事象は見られない。従来より、照射野外の正常腸管への線量を有意に低減することができた。

研究成果の概要(英文)：Regarding medical physics approach in neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreas cancer, appropriate irradiation area was evaluated to keep enough irradiation dose in the main target of retropancreatic area (PL) including celiac artery (CeA) and superior mesenteric artery(SMA). For this area, VMAT was planned with enough safety margin and dose. 4DCT showed most stable respiratory variation in its position. Regarding biological approach, in vitro, cell killing effect and metastasis inhibitory effect for pancreatic cancer cells with various anti-cancer agents were evaluated. Gemcitabine inhibited the metastatic potential significantly compared with control. Regarding clinical approach, VMAT was introduced for 33 pancreatic cancer patients in neoadjuvant setting since July 2017. There was no significant adverse event so far. We could reduce irradiation dose significantly to gastrointestinal tract outside irradiation field, using new methods we had developed.

研究分野：放射線治療学

キーワード：高精度放射線治療 膵臓癌 VMAT がん転移 IMRT 術前化学放射線療法

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初、膵臓癌は超難治性であり、切除不能例 UR に対しては新規化学療法の組み合わせで治療成績の向上が試みられていた。化学放射線療法は放射線療法単独よりは成績良好だが、化学療法単独との差は明らかでなかった。一方、放射線治療は IMRT が先進施設で試み始められたところであった。当時、臓器の呼吸移動や蠕動運動があるために呼吸同期、息止め、追尾照射が試みられていた。一方、切除可能例 BR に対して化学放射線療法を手術前に併用し、腫瘍および後腹膜領域と傍大動脈(Ao)節：腹腔動脈(CeA)根部、上腸間膜動脈(SMA)根部と腹腔神経叢(PL)を照射することにより、再発率減少と手術時拡大廓清による下痢などの生理的副作用軽減に貢献していた。われわれは国内では最大数の膵癌治療実績を有し、国内外に注目される優れた成績を挙げてきた。そこで、重要な役割を果たす放射線治療に従来の固定多門法と標的体積内同時ブースト法 Simultaneous Integrated Boost (SIB) による強度変調回転治療 Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) を組み合わせた hybrid SIB-VMAT を本格的に導入するための基盤研究を行う着想に至った。

2. 研究の目的

本研究は、膵癌術前化学放射線療法に強度変調放射線治療(IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy) を本格導入する為、物理工学的指標に始まり、生物・基礎生物学的指標までデータベース化することで IMRT の dose paintin を確立し、世界初の本格的検証を開始することが目的であった。

3. 研究の方法

物理学的なアプローチとしては、複数回治療計画 CT を撮影した症例を用いて、膵臓癌術前放射線治療のターゲットとなる腹腔動脈(celiac artery: CeA) および上腸管脈動脈(superior mesenteric artery: SMA) に対する線量を担保するために必要な照射領域を評価した。また、評価した腹腔動脈 CeA と上腸管脈動脈 SMA の照射領域に対し、治療計画用 CT に対して安全領域を考慮に入れた VMAT 計画を立案し、複数回撮影した CT に対して registration を行った。隣接危険臓器である胃・十二指腸に対する VMAT 使用時の線量を評価した。また最適な治療計画呼吸 CT 撮影方法の検討を行った。通常呼吸停止画像と、4DCT をそれぞれ位相ベースの exphCT、振幅ベースの exampCT という自由呼吸呼吸停止画像を再構成し、それぞれの CT 画像で肝体積を計測した。また初回に対して各画像を骨照合し、肝臓の中心位置の変動を比較した。

生物学的アプローチとしては、3 種のヒト膵がん細胞 MIAPaca-2、PANC1、AsPC-1 を用いて、ゲムシタピン、5-FU、イリノテカン、オ

キサリプラチン、FORFILINOX (5-フルオロウラシル(5-FU)、レボホリナートカルシウム、イリノテカン及びオキサリプラチンの混合剤) 及びアブラキサンの細胞増殖抑制効果ならびに転移抑制効果を評価した。

4. 研究成果

物理学的アプローチ

複数回治療計画 CT を撮影した症例を用いて、膵臓癌術前放射線治療のターゲットとなる腹腔動脈(celiac artery: CeA) および上腸管脈動脈(superior mesenteric artery: SMA) に対する線量を担保するために必要な照射領域を評価した。CeA の変動は左右方向、腹背方向、頭尾方向でそれぞれ 0.33 ± 1.86 mm、 0.92 ± 1.36 mm、 1.61 ± 1.89 mm であった。また最大の変動はそれぞれ 5.2 mm、3.7 mm、5.7 mm であった。照射領域はそれぞれ 2.90 mm、2.77 mm、1.05 mm が必要である。SMA の変動はそれぞれ 0.01 ± 3.28 mm、 0.07 ± 2.13 mm、 0.20 ± 1.64 mm であった。最大の変動はそれぞれ 9.4 mm、6.1 mm、3.3 mm であった。照射領域はそれぞれ 6.93 mm、4.50 mm、3.58 mm が必要であり、CeA より大きな領域となることが明らかになった。

また、従来の放射線治療法による固定多門法で治療を行った場合の隣接する危険臓器である胃および十二指腸の照射線量を評価した。胃の最大線量(以下、Dmax) と 2cc の体積に投与される線量(以下、D2cc)、および十二指腸の Dmax、D2cc の変化率を求めた。それぞれ $2.60 \pm 13.6\%$ 、 $8.20 \pm 17.1\%$ 、 $0.30 \pm 3.57\%$ 、 $-0.62 \pm 3.45\%$ であった。また最大の変化率はそれぞれ 20.2%、28.0%、8.10%、6.67% であった。また、Dmax は両者において当院の線量指標である 57 Gy を上回る例がみられたが、D2cc については線量指標の 55 Gy を超えるものはなかった。

十二指腸の V55 Gy については VMAT、3DCRT においてそれぞれ、 0.8 ± 0.5 cc、 0.3 ± 0.2 cc と有意差は見られなかったが、V50 Gy においては、 18.9 ± 3.8 cc、 33.8 ± 7.8 cc と有意に低下した。このことより本提案の VMAT は危険臓器の V55 Gy の高線量領域の増加はなく、V50 Gy 以下の領域を小さくすることが可能である。肝体積は exCT と比較し、exphCT、exampCT で 2.2%、2.3% 増加したが有意差はなかった。中心位置の変化は、exCT、exphCT、exampCT において左右方向が 3.0 ± 1.2 mm、 0.5 ± 2.5 mm、 1.5 ± 0.9 mm、腹背方向が 0.9 ± 3.0 mm、 0.5 ± 1.6 mm、 0.2 ± 2.1 mm、頭尾方向が 9.0 ± 12.8 mm、 2.3 ± 3.9 mm、 2.6 ± 3.7 mm となった。有意差はないが、頭尾方向において exCT の変動が大きかった。以上より exCT と比較し 4DCT は呼吸再現性がよく、exphCT と exampCT の両者の差は無視できるほどであることが明らかになった。

生物学的アプローチ

3 種のヒト膵がん細胞 MIAPaca-2 及び

PANC1、AsPC-1 を用いて、ゲムシタピン、5-FU、イリノテカン、オキサリプラチン、FORFILINOX (5-フルオロウラシル (5-FU)、レボホリナートカルシウム、イリノテカン及びオキサリプラチンの混合剤) 及びアブラキサンの細胞増殖抑制効果を評価した結果、*in vitro* にて放射線照射と併用する場合、ゲムシタピン、5-FU、イリノテカン、オキサリプラチン、FORFILINOX、アブラキサンはそれぞれ 50 nM、10 μM、5 μM、5 μM、100 nM、3 nM が最適であることが示された。また、X線と薬剤の併用によりがん転移に関わる細胞遊走能および浸潤能が抑制された薬剤はゲムシタピンのみであった。

そこで、ヒト膵がん細胞 AsPC-1 を Balb/c nude mice に皮下注射し、異種移植片を作成し、ゲムシタピン 50 nM と X線 2 Gy × 5 回の併用効果による腫瘍抑制効果と転移抑制効果を検討したところ、薬剤単独群、放射線単独群に比べ、併用群の腫瘍縮退効果は有意な差をもって抑制された(図 1)。また、治療後、20 日でマウスを安楽殺し、肺転移結節をカウントしたところ、併用群において有意に肺転移結節数が減少した(図 2)。

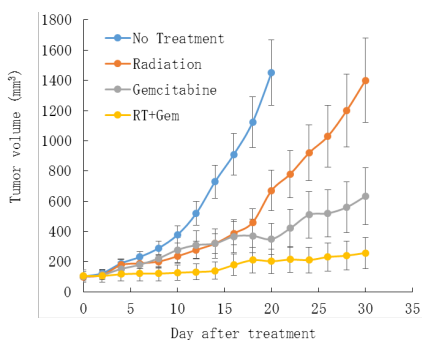


図 1: 異種移植片の化学放射線療法における腫瘍抑制効果

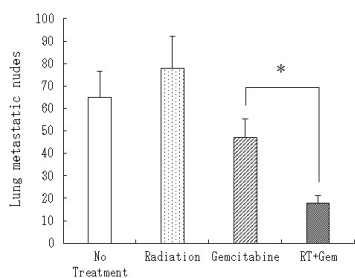
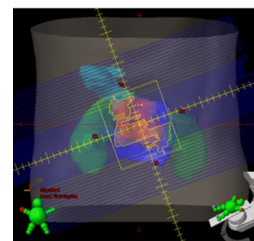


図 2: 各処置 20 日後のマウス肺転移結節数

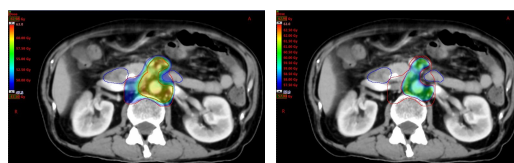
臨床的アプローチ

2017年7月から膵臓癌術前化学放射線療法は、4DCTを用いたVMATへ移行し、高精度化を実現した。2018年4月までに計33例に適用し、今のところ顕著な有害事象は見られない(図3)。従来法3DCRTでは十二指腸に40Gy照射される体積は平均28.3ccであったが、VMATにより平均16.7ccに減少した。照射野

外の正常腸管への線量を有意に低減することができた。かつ主標的である膵後部膵外神経叢 PL 領域に含まれる腹腔動脈および上腸間膜動脈に対する線量を担保できた。



危険臓器を避け高精度な照射



複雑な線量分布図

図 3: 膵臓癌の術前化学放射線療法の際でのIMRT, VMATの適用例

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計23件)

1. Ohira S, Teshima T., et al. How Well Does Dual-Energy Computed Tomography With Metal Artifact Reduction Software Improve Image Quality and Quantify Computed Tomography Number and Iodine Concentration? *J Comput Assist Tomogr.* (査読有), 2018, [Epub ahead of print] DOI: 10.1097/RCT.0000000000000735.
2. Ohira S, Teshima T., et al. Clinical implementation of contrast-enhanced four-dimensional dual-energy computed tomography for target delineation of pancreatic cancer. *Radiother Oncol.* (査読有), 2018, [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.radonc.2018.01.012.
3. Ohira S, Teshima T., et al. HyperArc VMAT planning for single and multiple brain metastases stereotactic radiosurgery: a new treatment planning approach. *Radiat Oncol.* (査読有), 2018, 13(1):13. DOI: 10.1186/s13014-017-0948-z.
4. Ohira S, Teshima T., et al. How Well Does Dual-energy CT with Fast Kilovoltage Switching Quantify CT Number and Iodine and Calcium Concentrations? *Acad Radiol.* (査読有), 2018, 25(4):519-528, DOI: 10.1016/j.

- acra.2017.11.002.
5. Yamazaki H., Teshima T., *et al.* Radiotherapy for locally advanced resectable T3-T4 laryngeal cancer: does laryngeal preservation strategy compromise survival? *J Radiat Res.* (査読有), 2018, 59(1):77-90. DOI: 10.1093/jrr/rrx063.
 6. Hamada K, Teshima T., *et al.* Efficacy and Safety of Endoscopic Resection Followed by Chemoradiotherapy for Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study. *Clin Transl Gastroenterol.* (査読有), 2017, 8(8):e110. DOI: 10.1038/ctg.2017.36.
 7. Ohira S, Ueda Y., Teshima T., *et al.* Can clinically relevant dose errors in patient anatomy be detected by gamma passing rate or modulation complexity score in volumetric-modulated arc therapy for intracranial tumors? *J Radiat Res.* (査読有), 2017, 58(5):685-692. DOI: 10.1093/jrr/rrx006.
 8. Ohira S, Teshima T., *et al.* Assessment with cone-beam computed tomography of intrafractional motion and interfractional position changes of resectable and borderline resectable pancreatic tumours with implanted fiducial marker. *Br J Radiol.* (査読有), 2017, 90(1072):20160815. DOI: 10.1259/bjr.20160815.
 9. Hirata Y., Ioka T., *et al.* Identification of highly sensitive biomarkers that can aid the early detection of pancreatic cancer using GC/MS/MS-based targeted metabolomics. *Clin. Chim. Acta.* (査読有), 2017, DOI: 10.1093/glycob/cww133
 10. Yamashina T., Ioka T., Teshima T., *et al.* Prospective small bowel mucosal assessment immediately after chemoradiotherapy of unresectable locally advanced pancreatic cancer using capsule endoscopy: a case series. *Annals of Gastroenterology* (査読有), 2016, 29(3); 386-8, DOI: 10.20524/aog.2016.0063
 11. Takahashi H., *et al.* Preoperative Gemcitabine-based Chemoradiation Therapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Impact of Venous and Arterial Involvement Status on Surgical Outcome and Pattern of Recurrence. *Ann Surg* (査読有), 2016, 264(6); 1091-97, DOI: 10.1097/SLA.0000000000001547
 12. Wada Y., Takahashi H., *et al.* Endoscopic marking clip with an IC tag and receiving antenna to detect localization during laparoscopic surgery. *Surg.Endosc.* (査読有), 2016, DOI: 10.1007/s00464-016-5303-1
 13. Tanaka-Okamoto M., Takahashi H., *et al.* Various sulfated carbohydrate tumor marker candidates identified by focused glycomic analyses. *Glycobiology* (査読有), 2016, DOI: 10.1093/glycob/cww133
 14. Okada K., Ioka T., *et al.* Impact of treatment duration of neoadjuvant FIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a pilot trial. *Cancer Chemother. Pharmacol.* (査読有), 2016, 78(4); 719-26, DOI: 10.1007/s00280-016-3121-8
 15. Yoneyama T., Ioka T., *et al.* Identification of IGFBP2 and IGFBP3 As Compensatory Biomarkers for CA19-9 in Early-Stage Pancreatic Cancer Using a Combination of Antibody-Based and LC-MS/MS-Based Proteomics. *PLoS One.* (査読有), 2016, 11(8); E0161009 DOI: 10.1371/journal.pone.0161009
 16. Kawada N., Tomita Y., *et al.* Mural nodule of 10 mm or larger as predictor of malignancy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Pathological and radiological evaluations. *Pancreatology* (査読有), 16(3); 441-8, DOI: 10.1016/j.pan.2015.12.008
 17. Kawada N., Tomita Y., *et al.* Pancreatic juice cytology as sensitive test for detecting pancreatic malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas without mural nodule. *Pancreatology* (査読有), 2016, 16(5); 853-8, DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.011
 18. Otani K., Teshima T., Konishi K., Takahashi H., *et al.* Risk factors for vertebral compression fractures in preoperative chemoradiotherapy with gemcitabine for pancreatic cancer. *Radiothor. Oncol.* (査読有), 2016, 118; 424-9, DOI: 10.1016/j.radonc.2016.01.006.
 19. Hirata T., Teshima T., Konishi K, Takahashi H., *et al.* Histo pathological effects of preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: An analysis for the impact of radiation and gemcitabine doses. *Radiothor. Oncol.* (査読有), 2015, 114; 122-7, DOI: 10.1016/j.radonc.2015.01.004.

20. Ioka T., Okusaka T., Ohkawa S., Boku N., Sawaki A., Fujii Y., Kamei Y., Takahashi S., Namazu K., Umeiyama Y., Bycott P., Furuse J. Efficacy and safety of axitinib in combination with gemcitabine in advanced pancreatic cancer: subgroup analyses by region, including Japan, from the global randomized Phase III trial. *Jpn. J. Clin. Oncol.* (査読有), 2015, 45; 439-48, DOI: 10.1093/jjco/hyv011
21. Ashida R., Kawabata K. Maruoka T., Asami R., Yoshikawa H., Takakura R., Ioka T., Katayama K., Tanaka S. New approach for local cancer treatment using pulsed high-intensity focused ultrasound and phase-change nanodroplets. *J. Med. Ultrason* (査読有), 42; 457-66, DOI: 10.1007/s10396-015-0634-4
22. Kawada N., Uehara H., Hosoki T., Takami M., Shiroeda H., Arisawa T., Tomita Y. Usefulness of dual-phase 18F-FDG PET/CT for diagnosing small pancreatic tumors. *Pancreas.* (査読有), 2015, 44, 655-9, DOI: 10.1097/MPA.0000000000000313.
23. 井岡達也, 高橋秀典, 手島昭樹, 他. 膵癌化学療法への進歩 **日本消化器病学会雑誌** (査読有), 2015, 112; 2119-26, DOI: org/10.11405/nisshoshi.112.2119

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Isono M., Ueda Y., Ohira S., Masaoka A., Tsujii K., Miyazaki M., Teshima T. The evaluation of breathing repeatability using expiratory computed tomography and 4 dimensional computed tomography of abdominal radiation therapy. 第 112 回日本医学物理学学会学術大会, 2016 年 9 月 10 日, 沖縄
2. Ueda Y., Konishi K., Teshima T., et al. A quality assurance system with a web camera for high dose rate brachytherapy. The 57th AAPM Annual Meeting and Exhibition, 2015 年 07 月 12 日 ~ 2015 年 07 月 16 日, CA, USA
3. 手島昭樹. 膵がんの早期発見・治療と日常生活について「より良い治療を決めるために あなたが今、できること」大阪府民公開講座 大阪府立成人病センター第 1 回膵がん公開講座, 2015 年 09 月 20 日, 大阪

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.mc.pref.osaka.jp/hospital/department/gansenmoni/housyasen/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

手島 昭樹 (TESHIMA Teruki)
 地方独立行政法人 大阪府立病院機構大阪
 国際がんセンター (研究所)・放射線腫瘍
 科・主任部長
 研究者番号: 40136049

(2) 研究分担者

高橋 秀典 (TAKAHASHI Hidenori)
 地方独立行政法人 大阪府立病院機構大阪
 国際がんセンター (研究所)・消化器外科・
 副部長
 研究者番号: 90601120

井岡 達也 (IOKA Tatsuya)
 地方独立行政法人 大阪府立病院機構大阪
 国際がんセンター (研究所)・消化器検診
 科・副部長
 研究者番号: 70501815

富田 裕彦 (TOMITA Yasuhiko)
 (平成 27 年度、28 年度のみ)
 地方独立行政法人 大阪府立病院機構大阪
 国際がんセンター (研究所)・病理・細胞
 診断科・主任部長
 研究者番号: 60263266

小西 浩司 (KONISHI Koji)
 地方独立行政法人 大阪府立病院機構大阪
 国際がんセンター (研究所)・放射線腫瘍
 科・副部長
 研究者番号: 60457017

上田 悦弘 (UEDA Yoshihiro)
 地方独立行政法人 大阪府立病院機構大阪
 国際がんセンター (研究所)・放射線腫瘍
 科・その他
 研究者番号: 80643486

出水 祐介 (DENIZU Yusuke)
 神戸大学・医学研究科・客員准教授
 研究者番号: 50452496

沼崎 穂高 (NUMASAKI Hodaka)
 大阪大学大学院・医学系研究科・講師
 研究者番号: 70403011

皆巳 和賢 (MINAMI Kazumasa)
 大阪大学大学院・医学系研究科・特任助教
 研究者番号: 90634593

佐藤 克俊 (Sato Katsutoshi)
 (平成 27 年度のみ)
 放射線医学総合研究所・研究員
 研究者番号: 20589650