

初版の序

日本ハイパーサーミア学会は、1978年に研究会として発足し、1980年前後には研究会への参加者も倍増し、学会設立の機運が高まった。その結果、1984年に日本ハイパーサーミア学会の発足に至った。がん治療としてのハイパーサーミアの長所は、なんと言っても有害反応が少ないこと、繰り返し治療ができること、放射線治療、あるいは化学療法の抗がん作用を増強すること、頭蓋内腫瘍と眼疾患以外のがんについては、全て治療の対象になっていることなどが挙げられる。がん診療ガイドラインの作成は厚生労働省や国民から強い要望があり、各学会で個々にガイドラインが作成されている。ハイパーサーミアによるがん診療については、対象となるがん種が多いこと、併用療法として放射線治療、化学療法、免疫療法などを用いる機会が多いこと等から、きわめて多様ながん治療法が考えられる。学会として治療法自体に制約を加えるべきではないが、治療担当者が参照すべき診療ガイドラインの作成が是非必要だと考えていた。幸い、近年ようやく欧米および本邦での臨床試験の結果が集積されつつある。それらを基に日本ハイパーサーミア学会ガイドライン作成委員会は検討を重ねた結果、現時点でもっとも妥当と思われる診療ガイドラインを作成し、会員諸氏の日常診療上の参考に供したいと考える。

2022年9月

日本ハイパーサーミア学会  
理事長 古倉 聡

「ハイパーサーミア診療ガイドライン」発刊にあたり

このたび日本ハイパーサーミア学会の念願であった「ハイパーサーミア診療ガイドライン」を出版する運びとなり、関係者の方々に御礼申し上げます。

ハイパーサーミアは歴史の古いがん治療法で、早くから保険収載され、多くのがん種が治療の対象となっています。ハイパーサーミア治療単独、ならびに放射線治療や化学療法との併用治療で効果を発揮し、有害反応が少ない治療として長年臨床に用いられてきました。しかし本治療の啓蒙や認知度の向上、更なる普及といった点で多くの課題を抱えていました。これらの問題解決において、診療ガイドラインの作成は長年の懸案事項であり、ここ数年は急務となっていました。そこで日本ハイパーサーミア学会は診療ガイドラインの作成を目指し、2017年にガイドライン作成委員会を新たに設置し、数多くの会議を基にガイドラインの作成作業を進めてきました。

本書の構成は、はじめにガイドラインの基本事項を記載し、基礎領域として生物、物理の基本的内容を解説した後、11のがん種に対するクリニカルクエスチョン(CQ)形式から構成されています。本診療ガイドラインはMindsのガイドライン作成手順を参考にして、各がん種のクリニカルクエスチョン(CQ)に対して推奨文を提示し、エビデンスの強さ、推奨度合いを記載しています。最新のエビデンスレベルが高い臨床研究が多くないという点がありますが、日常的に適応となる多くのがん種について、ハイパーサーミア治療に関する適切な情報提供ができたのではないかと考えています。

本ガイドラインの作成に当たり、数多くの会議で多くの検討をしていただいたガイドライン作成委員会委員の先生方、基礎領域ならびにクリニカルクエスチョン(CQ)の原稿を作成いただいた先生方の多大なるご尽力、ご努力に感謝申し上げます。そして適切なご指摘・ご助言をいただいた日本頭頸部癌学会、日本食道学会、日本乳癌学会、日本膀胱癌学会、大腸癌研究会、日本婦人科腫瘍学会、日本整形外科学会、日本皮膚悪性腫瘍学会、日本腹膜播種研究会、日本放射線腫瘍学会の各専門委員の先生方、出版にあたり多大なご理解とご支援をいただいた金原出版の諸氏にこの場を借りて深謝申し上げます。

本ガイドラインがハイパーサーミア診療の普及啓蒙、多くのがん診療医の診療における適切な情報提供や臨床決断、さらにはがん診療の向上に役立つことを、委員一同切に望んでいます。

令和4年9月

日本ハイパーサーミア学会ガイドライン作成委員会委員長

高橋健夫

ガイドライン作成委員会委員

委員長 高橋 健夫 埼玉医科大学総合医療センター放射線腫瘍科

副委員長 大栗 隆行 産業医科大学病院放射線治療科

委員 黒崎 弘正 江戸川病院放射線科

櫻井 英幸 筑波大学医学医療系放射線腫瘍学

光藤 健司 横浜市立大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能制御学

淡河 恵津生 久留米大学放射線腫瘍センター

石川 剛 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科

中島 日出夫 上尾中央総合病院腫瘍内科

石川 仁 量子科学技術研究開発機構 QST 病院

水本 斉志 筑波大学医学医療系放射線腫瘍学

播磨 洋子 関西医科大学総合医療センター放射線科

相羽 久輝 名古屋市立大学大学院医学研究科整形外科学分野

矢原 勝哉 倉敷成人病センター放射線治療科

鍛 利幸 岸和田徳洲会病院腹膜播種センター



## ガイドラインの基本的事項

### 1 はじめに

がんに対する集学的治療のなかで、39～45℃の熱を用いた温熱療法(ハイパーサーミア)は主に放射線療法や化学療法の治療効果を高める目的で用いられている。ハイパーサーミアは1960年代より培養細胞等を用いた本格的な基礎研究が始まった。43℃以上での直接的な殺細胞効果、生体では腫瘍の方が正常組織より温度上昇しやすい点を示された。さらに放射線や抗癌剤によるDNA損傷の修復阻害、放射線抵抗性の細胞環境や細胞周期への有効性、抗癌剤の細胞膜の透過性亢進、39～42℃の温度域での腫瘍内血流量の増加および酸素化、また、熱ショックタンパク質を介した免疫賦活といった集学的治療における様々な生物学的メリットが知られている。

1980年代に加温装置の開発や臨床試験が行われ、1990年に電磁波温熱療法として保険収載されている。本邦で保険適応のある電磁波温熱療法は、悪性腫瘍に対するラジオ波あるいはマイクロ波を用いた局所・領域加温である。以降30年に及ぶ臨床実績があり、その間にも多くの臨床試験が行われている。しかしながら、各種がんの標準的治療法の変遷の中で、どのような患者に優先的にハイパーサーミアを勧めるべきかを明確に示した指針は認められない。また、ハイパーサーミアを実施可能な施設は少なく、専門的な知識や経験を有する医療者も限られている。そこで、ハイパーサーミアの集学的治療における特徴とこれまでの治療結果を科学的手法で集積し、関係する医療者および患者家族へわかりやすい形で示すことが重要と考えられたため、日本ハイパーサーミア学会から推薦された委員会を組織し、本ガイドラインの作成に至った。

### 2 ガイドラインの目的と対象

#### (1) 目的

本ガイドラインの目的は、がんに対する集学的治療の中でハイパーサーミアについての科学的データを集積し示すことである。そして、ハイパーサーミアに関する医療者と患者・家族の情報共有を深め、意思決定のための資料とすることである。ハイパーサーミアの集学的治療における役割は、多岐に渡るがん種、病態、患者環境があるため、本ガイドラインの記載内容と異なる診療行為を制限するものではなく、個々の患者の損益を考慮し、最適な治療法の選択が行われることが重要である。

#### (2) 対象

本ガイドラインは、がんの診療に携わる医療者を主な対象とするが、医療を受ける患者やその家族の理解のための資料としても利用されることを期待している。疾患や治療法に関して、患者・家族と医療者との相互理解を深め十分な納得の上に、個々の患者にとって最適な治療が実施されることを期待している。また、医療者の教育に利用されることも想定さ

れる。対象とする疾患は、ハイパーサーミアの実施される頻度の高いがんとし、クリニカルクエスチョンとして取りあげることとした。

### 3 ガイドライン作成の経緯

本ガイドラインは、日本ハイパーサーミア学会により、作成されたものである。同学会からハイパーサーミア診療に関わっている会員を推薦のうえ、作成委員会を組織した。2018年8月31日に第一回作成会議を行い、委員により各疾患のシステムティックレビューおよびクリニカルクエスチョンを設定するとともに、各項目について2名以上の作成担当者を決定した。2019年9月7日に第二回作成会議を行い、エビデンスレベルおよび推奨度の設定に関する意見の集約を行った。

### 4 ガイドライン作成方法

#### (1) 作成形式

本ガイドラインは、ハイパーサーミアについての総論部分と、代表的疾患に特化した各論部分から構成することとした。総論部分では、ハイパーサーミアの生物学的な根拠、加温法の物理学的な特徴および実施するうえでの問題点などを記載した。各論部分は、ハイパーサーミアの施行頻度の高い疾患を対象とし、クリニカルクエスチョンを設定し、システムティックレビューを実施した。EBM（根拠に基づく医療）普及推進事業のMindsからの提言では、エビデンスが少ない領域での診療ガイドラインの作成に当たっては、バイアスリスクの評価などに努力を傾けず、全体としてどこまでのエビデンスが得られているかについて、定性的なシステムティックレビューを行う方法が提案されている<sup>1)</sup>。各論部分では、クリニカルクエスチョン毎に行われたシステムティックレビューをもとに、クリニカルクエスチョンに対する全体的なエビデンスレベルの評価を行い、ガイドライン作成委員会における合議により推奨の程度を決定した。

#### (2) 文献検索

各CQについて2名以上のシステムティックレビュー担当者が決定された。クリニカルクエスチョン毎に文献検索式が決定され、文献データベースであるPubMedから検索式を用いて文献検索が行われた。検索式から得られた文献の表題と抄録内容から、2名以上の担当者が独立して1次文献選択を実施した。1名の担当者のみで抽出された文献は再評価が行われ、担当者間で協議し最終的に統一された1次選択文献が決定された。その後、1次選択文献の本文の内容を検討し、2次選択文献が決定され、クリニカルクエスチョンの回答を作成する資料とした。

#### (3) エビデンスレベルの等級と推奨の強さの決定

本ガイドラインでは、個々の文献のエビデンスレベルの評価は実施せず、患者にとっての重要なアウトカム（生存、局所制御、有害事象、QOL など）に対して、エビデンスレベルの等級を決定した。評価基準は、Minds2014 の指針に基づき 4 段階評価とした<sup>2)</sup>。

#### 【エビデンスレベルの等級】

- A (強) : 効果の推定値に強く確信がある。
- B (中) : 効果の推定値に中等度の確信がある。
- C (弱) : 効果の推定値に対する確信は限定的である。
- D (とても弱い) : 効果の推定値がほとんど確信できない。

#### 【エビデンスレベルを決定する際に参考とした研究デザイン】

- A (高い) : 多数の一致した結果のランダム化比較試験、ランダム化比較試験のメタアナリシス
- B (中) : 1 つ以上のランダム化比較試験
- C (低) : 非ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究
- D (とても弱い) : 症例集積研究、症例報告、専門委員会や専門家個人の意見

エビデンスの評価は、上記の研究デザインを尊重し評価を行った。しかしながら、研究デザインによる評価の限界性を考慮し、Minds2014 の指針<sup>2)</sup>をもとにエビデンスレベルを判断した。また、等級を下げる要因として、①バイアスリスク、②非直接性、③非一貫性、④不精確、⑤出版（報告）バイアス、等級を上げる要因として、①介入による大きな効果、②容量一反応勾配、③可能性のある交絡因子による効果の減弱、について会議上で議論した後に等級を決定した。

推奨の強さについては、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスレベル、益と害のバランス、患者の価値観や希望、負担、およびコストや資源を考慮し総合的に判断した。基本的に 4 つのカテゴリー（強く推奨、弱く推奨、弱く推奨しない、強く推奨しない）のいずれかに決定した。推奨の強さを決められないときは「なし」を選択する事とした

委員による推奨決定会議にて、システムティックレビューの結果と推奨文案が提示され、文言の訂正と推奨の程度を合議した後に、アウトカム全般にわたる全体的なエビデンスレベルの等級および推奨の強さを委員の挙手により決定した。一度目の挙手で 2/3 を超えた場合は決定とするが、満たなかった場合は、再度議論した後に挙手を行い、1/2 を越える場合に決定とした。

推奨会議

第 1 回ガイドライン作成委員会会議 2018 年 8 月 31 日

第2回ガイドライン作成委員会会議 2020年8月6日  
第3回ガイドライン作成委員会会議 2022年5月10日

## 5 ガイドラインの外部評価とパブリックコメント

本ガイドラインは、日本ハイパーサーミア学会により作成されたものであるが、多臓器の悪性腫瘍を含むため、下記の学会及び研究会の専門委員による外部評価を受けた。

- ・ 一般社団法人 日本頭頸部癌学会  
北海道大学 本間 明宏  
岐阜大学 小川 武則
- ・ 一般社団法人 日本乳癌学会  
埼玉県立がんセンター乳腺腫瘍内科 永井 成勲  
京都市立病院放射線治療科 平田 希美子
- ・ 特定非営利活動法人 日本食道学会  
九州がんセンター 森田 勝
- ・ 一般社団法人 日本膀胱癌学会  
QST 病院治療科 篠藤 誠  
産業医科大学放射線治療科 大栗 隆行
- ・ 大腸癌研究会  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 石川 敏昭  
東京女子医科大学消化器外科 山口 茂樹
- ・ 一般社団法人 日本泌尿器科学会  
東海大学医学部泌尿器科 宮嶋 哲  
東北大学医学部泌尿器科学教室 伊藤 明宏
- ・ 公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会  
岩手医科大学 馬場 長  
福井大学 吉田 好雄
- ・ 一般社団法人 日本皮膚悪性腫瘍学会  
千葉大学医学部皮膚科 猪爪 隆史



九州大学医学部皮膚科 伊東 孝通

- ・ 公益社団法人 日本整形外科学会  
名古屋大学リハビリテーション科 西田 佳弘  
九州大学整形外科学分野 松本 嘉寛
- ・ 日本腹膜播種研究会  
福井大学がん診療推進センター 廣野 靖夫  
国立国際医療研究センター外科 合田 良政
- ・ 公益社団法人 日本放射線腫瘍学会  
神戸低侵襲がん医療センター放射線治療科 馬屋原 博  
埼玉県立がんセンター 工藤 滋弘

また、日本ハイパーサーミア学会では 2022 年〇月〇日から〇月〇日の間、学会のホームページを通じて、学会会員および患者・市民から意見公募が行われた。

これらの外部評価による意見をもとに最終稿が作成され、日本ハイパーサーミア学会の承認を経て、〇年〇月〇日発刊に至った。

## 6 ガイドラインの公開と改定

本ガイドラインは出版後、日本ハイパーサーミア学会のホームページに公開予定とする。改定は 5 年後に行う予定である。推奨が大きく変更になるような研究成果が公表された時には、その都度改定を検討する。

## 7 資金と利益相反

本ガイドラインの作成のため、日本ハイパーサーミア会による助成を受けた。日本ハイパーサーミア学会の利益相反に関する指針に従って、作成委員、専門委員、実務協力者について利益相反の申告を得たので下記に示す。ただし、本ガイドラインの作成は、医療および関連領域の専門家が、科学的に公平な立場で実施したものであり、特定の団体や医薬品、医療用装置等との利害関係により影響を受けたものではない。

## 8 COI の記載

参照文献



## 検索式一覧

検索対象データベース PubMed

言語 英語

検索日 2020年5月31日

2人の独立した専門家がハイパーサーミアと各がんに関連する文献を抽出した。検索ワードに該当しないが実情に即するものをハンドサーチとし採用した。

### CQ1 頭頸部癌

(hyperthermia[Title/Abstract] AND head and neck) AND (radiation or radiotherapy or chemotherapy) AND (meta analyses or randomised or Phase II or Phase III)

検索 69件

ハンドサーチ 7件

### CQ2 乳癌

(hyperthermia[Title/Abstract] AND breast) AND (radiation or radiotherapy or chemotherapy) AND (meta analyses or randomised or Phase II or Phase III)

検索 45件

ハンドサーチ 4件

### CQ3 食道癌

(hyperthermia[Title/Abstract] AND esophageal) AND (radiation or radiotherapy or chemotherapy) AND (meta analyses or randomized or Phase II or Phase III)

検索 26件

ハンドサーチ 3件

### CQ4 非小細胞肺癌

(hyperthermia[Title/Abstract] AND non small cell lung cancer) AND (radiation or radiotherapy or chemotherapy)

検索 51件

ハンドサーチ 4件

### CQ5 膵癌

(hyperthermia[Title/Abstract]) AND (pancreatic neoplasms OR pancreatic cancer) AND (meta analyses OR randomized OR Phase II OR Phase III OR retrospective OR outcome)

検索 37件



phase III)

(regional hyperthermia[Title/Abstract] AND peritoneal carcinomatosis)

検索 320 件

ハンドサーチ 45 件

## CQ 1 頭頸部癌に対してハイパーサーミアは推奨されるか？

### 推奨文

頭頸部癌に対する放射線治療においてハイパーサーミアを併用することで局所・領域制御率、生存率の向上が期待でき考慮してもよい。

[エビデンスの強さ：C（弱）、弱く推奨]

頭頸部癌に対する化学放射線療法にハイパーサーミアを併用することで局所・領域制御率、生存率の改善が期待でき、考慮してもよい。

[エビデンスの強さ：C（弱）、弱く推奨]

### 解説

頭頸部癌に対する放射線治療は臓器温存のため薬物療法との併用により根治治療として行われる。根治切除不能な頭頸部扁平上皮癌に対する化学放射線療法（chemoradiotherapy: CRT）は放射線治療単独（radiotherapy: RT）より全生存期間で優れていることから標準治療として考慮されている [1-3]。

頭頸部癌に対するハイパーサーミアは局所・頸部リンパ節転移に対する治療として放射線治療、化学放射線療法との併用で用いられるが、口腔癌は原発巣の加温が困難であることから、頸部リンパ節転移に対する治療として行われることが多い。

頭頸部癌に対する放射線治療(RT群)と放射線治療にハイパーサーミアの併用(HRT群)に関する研究がいくつか報告されているが (Table 1) [4-9]、その中には4つのランダム化比較試験が含まれる [5-8]。III～IV期頭頸部癌に対する RT 群と HRT 群のランダム化比較試験では 18 か月無病生存率が RT 群 8%、HRT 群 25% (p=0.03) である [5]。IV 期頭頸部癌に対し、RT 群と頸部へのハイパーサーミアを施行した HRT 群のランダム化比較試験では 5 年領域制御率が RT 群 24.2%、HRT 群 68.6% (p=0.015)、5 年全生存率が RT 群 0%、HRT 群 53.3% (p=0.02) である [7]。II～IV期頭頸部癌に対する RT 群と HRT 群のランダム化比較試験では生存期間中央値が RT 群 145 日、HRT 群 241 日で、HRT 群が有意に長期であった [8]。頭頸部癌に対する RT 群と HRT 群に関するメタアナリシスでは腫瘍の完全消失が RT 群では 39.6%(31.3%～46.9%)、HRT 群では 62.5% (33.9%～83.3%) (オッズ比 2.92 (95% CI: 1.58-5.42, p = 0.001)) であった。また重度 (grade 3,4) 急性・晩期有害事象に関しては RT 群と HRT 群は同様の発症割合であった [10]。

頭頸部癌に対する RT 群と HRT 群とのランダム化比較試験の報告の多くが 1987 年から 1990 年代前半に行われた小規模の試験であり、治療効果や有害事象の判定が現在の基準で行われていないことから、ハイパーサーミアの有効性について強いエビデンスが存在するとは言えない。

頭頸部癌に対する化学放射線療法とハイパーサーミア併用の有効性についての報告は少ない。再発喉頭癌に対し化学放射線療法（CRT 群：メトトレキサート 90mg、プロピジウム 1200mg、30Gy/3 分割）と化学放射線療法にハイパーサーミアの併用（HCR 群）では CRT 群の一次治療効果判定は完全奏功 0% 部分奏効 42%、HCR 群では完全奏功 31%、部分奏効 69%、3 年全生存率は CRT 群: 0%、HCR 群: 33%である [11]。頭頸部癌に対する化学放射線療法とハイパーサーミア併用のランダム化比較試験は上咽頭癌のみである。Ⅲ～Ⅳ期頸部リンパ節転移を伴う上咽頭癌（T1-4N2-3M0）に対する CRT 群（シスプラチン 80mg/m<sup>2</sup>×2、RT70-78Gy）と HCR 群とのランダム比較試験が行われ、5 年局所制御率は CRT 群 76.9%、HCR 群 96.1%（p=0.001）、5 年無病生存率は CRT 群 20.5%、HCR 群 51.3%（p=0.001）、5 年全生存率は CRT 群 50.0%、HCR 群 68.4%（p=0.001）で、HCR 群の局所制御率、無病生存率、全生存率はすべて有意に高い [12]。しかし、局所進行頭頸部癌に対し現在標準治療として行われている高容量シスプラチン併用同時化学放射線療法（シスプラチン 100mg/m<sup>2</sup>×3、RT70Gy）とハイパーサーミアの併用の比較試験はない。

その他頭頸部癌に対する化学放射線療法とハイパーサーミア併用の後ろ向き研究が散見されるのみで[13-16]、十分なエビデンスは得られていない。

#### 明日への提言

局所進行頭頸部癌、再発・転移頭頸部癌に対する放射線治療に分子標的治療薬であるセツキシマブとの併用、細胞障害性抗癌剤にセツキシマブとの併用の有効性 [17, 18]、プラチナ抵抗性の再発、転移頭頸部癌に対する免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブの有効性についての報告がある [19]。今後これらの薬物療法、免疫療法にハイパーサーミアを併用することによる安全性、有効性の試験が望まれる。

Table 1 頭頸部癌に対する放射線治療とハイパーサーミアの併用療法の治療効果

報告者 (年)	研究法	部位 病期	RT 線量 (Gy)	HT /週 HT 回数	RT 群 CR/全症例 (CR 率)	RT+HT 群 CR/全症例 (CR 率)
Arcangeli 1990 [4]	Non- randomized	頭頸部癌 I～Ⅳ期	66	3/週 7	18/43 (41.9%)	30/38 (78.9%) (P<0.05)
Datta NR 1990 [5]	RCT	頭頸部癌 I～Ⅳ期	66-65	2/週 12	10/32 (31.3%)	18/33 (54.5%)
Perez CA	RCT	頭頸部癌	32	2/週	21/60	18/53

1991 [6]	(-)	8	(35.0%)	(33.9%)
Valdagni R 1994 [7]	RCT	頭頸部癌 IV期	64-70 2/週 12	9/22 (40.9%) (83.3%)
Huilgol NG 2010 [8]	RCT	頭頸部癌 II~IV期	66.9- 67.5 1/週 5-7	11/26 (42.4%) (78.6%)
Wen QL 2014 [9]	Retro	鼻副鼻腔・ 上咽頭 II~IV期	60-80 2/週 6 (平均)	23/49 (46.9%) (69.4%)
総計			<b>92/232</b> <b>(39.6%)</b>	<b>137/219</b> <b>(62.5%)</b>

RT：放射線治療, HT：ハイパーサーミア, CR; 完全奏効率, RCT：ランダム化比較試験, Retro; 後ろ向き研究



参考文献

1. Pignon J.P., Bourhis J., Domenge C., Designe L.: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*, 355: 949-55, 2000.
2. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L and the Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group: Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck*, 23:579-589, 2001.
3. Adelstein D.J., Li Y., Adams G.L., Wagner H.Jr., Kish J.A., Ensley J.F., Schuller D.E., Forastiere A.A.: An Intergroup Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy and Two Schedules of Concurrent Chemoradiotherapy in Patients with Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*, 21: 92-98, 2003.
4. Arcangeli G., Benassi M., Cividalli A., Lovisolo G.A., Mauro F.: Radiotherapy and hyperthermia. Analysis of clinical results and identification of prognostic variables. *Cancer*, 60: 950-956, 1987.
5. Datta NR, Bose A.K., Kapoor H.K., Gupta S.: Head and neck cancers: Results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *Int J Hyperthermia*, 6: 479-86, 1990.
6. Perez C.A., Pajak T., Emami B., Hornback N.B., Tupchong L., Rubin P.: Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 14: 133-141, 1991.
7. Valdagni R., Amichetti M.: Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 28: 163-169, 1994.
8. Huilgol NG, Gupta S., Sridhar C.R.: Hyperthermia with radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer: A report of randomized trial. *J Cancer Res Ther*, 6: 492-496, 2010.
9. Wen QL, He L.J., Ren P.R., Chen C.Q., Wu J.B.: Comparing radiotherapy with or without intracavitary hyperthermia in the treatment of primary nasopharyngeal carcinoma: A retrospective analysis. *Tumori*, 100: 49-54, 2014.
10. Datta N.R., Rogers S., Ordóñez S.G., Puric E., Bodis S.: Hyperthermia and radiotherapy in the management of head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*, 32(1): 31-40, 2016.
11. Svetitsky P.V.: Effect of microwave and ionizing radiation in patients with recurrent laryngeal carcinoma. *J Laryngol Otol*, 104: 704-705, 1990.
12. Kang M., Liu W.Q., Qin Y.T., Wei Z.X., Wang R.S.: Long-term efficacy of microwave

- hyperthermia combined with chemoradiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma with cervical lymph node metastases. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14:7395-7400, 2013.
13. Serin M., Erkal H.S., Cakmak A.: Radiation therapy, cisplatin and hyperthermia in combination in management of patients with carcinomas of the head and neck with N2 or N3 metastatic cervical lymph nodes. *Radiother Oncol*, 50: 103-106, 1999.
  14. Huilgol NG, Gupta S., Dixit R.: Chemoradiation with hyperthermia in the treatment of head and neck cancer. *Int. J. Hyperthermia*, 26: 21–25, 2010.
  15. Mitsudo K, Koizumi T., Iida M., Iwai T., Oguri S., Yamamoto N., Itoh Y, Kioi M., Hirota M., Tohnai I.: Thermochemoradiation therapy using superselective intra-arterial infusion via superficial temporal and occipital arteries for oral cancer with N3 cervical lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83(5): e639-e645, 2012.
  16. Kouloulias V., Triantopoulou S., Vrouvas J., Gennatas K., Ouzounoglou N., Kouvaris J., Karaiskos P., Aggelakis P., Antypas C., Zygiogianni A., Papavasiliou K., Platoni K., Kelekis N.: Combined chemoradiotherapy with local microwave hyperthermia for treatment of T3N0 laryngeal carcinoma: a retrospective study with long-term follow-up. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 34: 167-173, 2014.
  17. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F., Remenar E., Kawecki A., Rottey S., Erfan J., Zabolotny D., Kienzer H.R., Cupissol D., Peyrade F., Benasso M., Vynnychenko I., De Raucourt D., Bokemeyer C., Schueler A., Amellal N., Hitt R.: Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*, 359: 1116-1127, 2008
  18. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., Azarnia N., Shin D.M., Cohen R.B., Jones C.U., Sur R., Raben D., Jassem J., Ove R., Kies M.S., Baselga J., Youssoufian H., Amellal N., Rowinsky E.K., Ang K.K.: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 9;354: 567-578, 2006.
  19. Ferris R.L., Blumenschein G.Jr., Fayette J., Guigay J., Colevas A.D., Licitra L., Harrington K., Kasper S., Vokes E.E., Even C., Worden F., Saba N.F., Iglesias Docampo L.C., Haddad R., Rordorf T., Kiyota N., Tahara M., Monga M., Lynch M., Geese W.J., Kopit J., Shaw J.W., Gillison M.L.: Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*, 375:1856-1867, 2016.

## CQ2 乳癌局所・領域リンパ節再発に対する放射線治療にハイパーサーミアの併

用は勧められるか？

### ステートメント

乳癌局所・領域リンパ節再発に対する放射線治療において、ハイパーサーミアの併用のエビデンスは乏しい

[エビデンスの強さ：C (弱い)、推奨の判断はできない]

### 解説

乳癌治療における放射線治療の役割は、初回治療の乳房温存手術あるいは乳房全切除術後の補助療法としての局所・領域リンパ節再発の抑制、また、局所・領域リンパ節再発または遠隔転移に対する救済的・緩和的治療があげられる。後者の局所・領域リンパ節再発は、初回治療から10年の経過の間に20～30%の症例に生じるとされ、術後の放射線治療を行うことにより局所制御が期待できる[1]。局所・領域リンパ節再発が限局していれば、手術や放射線治療を含めた集学的な救済治療が選択され、局所進行し根治性がない場合は緩和的な放射線治療が選択肢となる[2]。特に、初回治療で放射線治療が施行された照射野内に生じた再発は、腫瘍の放射線抵抗性や重篤な晩期障害のリスクから再照射は実行可能ではあるが局所制御は得られにくい[3]。

ハイパーサーミアは、局所・領域リンパ節再発に対する放射線治療の局所効果の改善を目的に補助療法として併用が試みられている。乳癌局所・領域リンパ節再発は、浅在性の腫瘍であり腫瘍内温度上昇を得やすく、放射線治療にハイパーサーミアを併用された論文が報告されている(**Table 1**)。5つのランダム化比較試験を対象とした総306例のメタ解析において、放射線治療単独群の完全奏効率41%と比較し、ハイパーサーミア併用群では59%と改善が示され、すでに照射された領域の局所再発乳癌に対して放射線治療にハイパーサーミアが併用された場合、完全奏効率が26%増加し、3年局所制御率が20%増加することが示された[4]。生存期間までの改善は得られていないが、約半数の151例が遠隔転移を伴った症例群であり、生存率への貢献は評価し難いランダム化比較試験である。また、同報告で総210例の再照射として放射線治療が施行された症例に限った検討においては、放射線治療単独群の完全奏効率31%と比較し、ハイパーサーミア併用群は57%であり、再照射においても併用することによる改善が示されている。しかしながら、これらの5つの試験は登録数が予定の約24%(14～48%)であること、20年以上前の試験であることを考慮すると、ハイパーサーミア併用のエビデンスは低いことになる。この試験に3つの非ランダム化比較試験、26個の単アーム観察研究を合わせた総2110例のメタ解析においての完全奏効率は、ハイパーサーミア併用で60%、放射線治療単独群で38%であり、ハイパーサーミアの

併用により 22%の完全奏効率の上乗せ効果が示された[5]。しかしながら、これらの観察研究は 20/26 報告が 20 年以上前の報告であり、エビデンスを解釈する上では注意を要する。また、Grade3/4 の有害事象は急性期 14.4%。晩期 5.2%であったことも報告されている。乳癌 70 症例を含む表在腫瘍についてランダム化第 II 相試験においては、ハイパーサーミアを併用することにより完全奏効率が併用群 66%、非併用群 42%（オッズ比：2.7）であり、再照射においては併用群 68%、非併用群 23%であったが、全生存率への利益はなかった[6]。2015 年には切除不能な局所・領域リンパ節再発に対する再照射とハイパーサーミアの併用治療に関する多数例の後ろ向き研究の結果が報告されている[7]。総 248 例の腫瘍完全消失率 70%、5 年局所制御率 39%、5 年の重篤な晩期有害事象（grade3）1%と良好な局所効果および安全性が示されている。さらに、既治療（手術・放射線治療・化学療法・ホルモン療法）施行後の局所・領域リンパ節再発に対する再照射とハイパーサーミアの併用治療の成績も報告されている[8]。総 198 例の後ろ向き研究で、再照射線量 32~40Gy/8~12 回（1 回線量 3~4Gy）という比較的少ない線量に 3~8 回のハイパーサーミアを併用することにより、5 年局所制御率 78%であり有害事象も少なかった。同様に総 196 例の後ろ向き研究で、切除不能局所再発乳癌に対し、再照射にハイパーサーミアを併用することにより完全奏効率 30%、部分奏効率 42%であり一次効果の報告もされている[9]。しかしながら、いずれも単アームの観察研究であり、ハイパーサーミアを併用することによる完全奏効率の上昇は期待できるが、症状緩和ならび予後改善についての明確な記載はない。

ハイパーサーミアの精度管理の重要性も挙げられる。4つのランダム化比較試験を対象としたハイパーサーミア併用群の腫瘍温度データに基づくサブグループ解析で、良好な温度上昇の得られなかった症例群では、放射線治療単独群と比較し局所効果に改善を認めなかった[10]。また、再発乳癌に対する術後予防治療としての再照射とハイパーサーミアの併用治療の成績では、Grade 3-4 の皮膚潰瘍などの晩期障害を 12%に認めている[8]。特に切除後の植皮部位へのハイパーサーミアは、正常皮膚と異なり不十分な血流により思わぬ過熱・熱傷を生じる可能性があり加温中の十分な温度管理が必要である。

以上のように乳癌局所・領域リンパ節再発に対する放射線治療において、ハイパーサーミアの併用により放射線投与線量が限られ局所効果の得にくい再照射例に対しても、局所効果の一助になることが示されている。加温データ解析で良好な加温ができなかった症例群では局所効果の改善は得られておらず、よく精度管理された施設においてのハイパーサーミアの併用を提案する。

## 明日への提言

乳癌局所再発例に対するハイパーサーミアは、温度上昇が得やすく加温による効果を臨床的に実感しやすい。多くは後ろ向き研究、単アーム観察研究が多く、ランダム化比較試験についての報告は少ないため、高いエビデンスとはいえないが、放射線治療とハイパーサーミアの併用による局所効果の改善は示されている。特に局所制御を期待しにくい再照射と

の併用において、治療効果の上乗せが期待できる。乳癌治療については術後の一次治療としての放射線治療の介入、サブタイプや BRCA1/2 解析が明らかになり、再発時の化学療法も個別化しているため、既報告のような再照射率は減少している。試験的研究ではあるが、乳房全切除術後の再発症例に対して、化学療法（タキサン系薬剤）とハイパーサーミアを併用し、約 60%の完全奏効率を得られたという報告もあり[11]、放射線治療のみならず化学療法との併用も期待できる。化学療法とのハイパーサーミア併用の検討は、少数例の後ろ向き研究に限られているため、現時点での強く推奨するエビデンスはないが、今後、新たな臨床試験の実施が期待される。

Table 1

著者	研究法	症例数	対象例の特徴	CR 率	p
Vernon <sup>4)</sup> 1996	MA (RCT:5)	306	乳癌局所・領域リンパ節再 発	RT : 41% RHT : 59%	P<0.001
		210	上記のうち再照射された 症例	RT : 31% RHT : 57%	
Jones <sup>6)</sup> 2005	RCT	108	表在性腫瘍 (乳癌が 70 例)	RT : 42% RHT : 66%	P<0.02
Linthorst <sup>7)</sup> 2015	Retro	248	切除不能な乳癌局所再発 に対する再照射	RHT : 70% 5-y LC : 39% 有害事象 G3 : 1%	
Linthorst <sup>8)</sup> 2013	Retro	198	乳癌局所再発に対する切 除術後に行う再照射	5-yLC : 78% 有害事象 G3/4 : 12%	
Datta <sup>5)</sup> 2016	MA SR (RTC:5 nonRTC:3 SA:26)	2110 779	再照射あり	RT : 38% RHT : 60% HT+reRT : 66% 有害事象 : 14% Grade3/4	P<0.0001
Oldenborg <sup>9)</sup> 2018	SA	196	切除不能局所再発乳癌	RHT : CR 30% PR 42% NC 22% PD 6%	

MA : メタ解析、SR : システマティック・レビュー、RTC : ランダム化比較試験、SA : 単アーム試験、Retro : 後向き研究、CR : 完全奏効、LC : 局所制御、HT : ハイパーサーミア、RT : 放射線治療単独、reRT : 再放射線治療、RHT : 放射線治療+ハイパーサーミア

## 引用文献

1. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1999;35(1):32-8.
2. 乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2018年版 第4版 [Internet]. 2018. Available from: <http://jbcg.jp/guideline/2018/index/housyvasen/h2-fg-4/>.
3. Wahl AO, Rademaker A, Kiel KD, Jones EL, Marks LB, Croog V, et al. Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):477-84.
4. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35(4):731-44.
5. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gomez S, Bodis S. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(5):1073-87.
6. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, Samulski TV, Vujaskovic Z, Yu D, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):3079-85.
7. Linthorst M, Baaijens M, Wiggenraad R, Creutzberg C, Ghidry W, van Rhoon GC, et al. Local control rate after the combination of re-irradiation and hyperthermia for irresectable recurrent breast cancer: Results in 248 patients. *Radiother Oncol*. 2015;117(2):217-22.
8. Linthorst M, van Geel AN, Baaijens M, Ameziane A, Ghidry W, van Rhoon GC, et al. Re-irradiation and hyperthermia after surgery for recurrent breast cancer. *Radiother Oncol*. 2013;109(2):188-93.
9. Oldenburg S, Rasch CRN, van Os R, Kusumanto YH, Oei BS, et al. Reirradiation + hyperthermia for recurrent breast cancer en cuirasse. *Strahlenther Onkol*. 2018;194(3):206-14.
10. Sherar M, Liu FF, Pintilie M, Levin W, Hunt J, Hill R, et al. Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(2):371-80.
11. Zoul Z, Filip S, Melichar B, Dvorak J, Odrazka K, Petera J. Weekly paclitaxel combined with local hyperthermia in the therapy of breast cancer locally recurrent after mastectomy—a pilot experience. *Onkologie* ; 2004;27:385-8.

### CQ3 食道癌に対してハイパーサーミアは推奨されるか？

#### 推奨文

食道癌に対する術前化学放射線療法にハイパーサーミアの併用を考慮することを提案する。

[エビデンスの強さ：C (弱)、弱く推奨]

#### 解説

食道癌は難治性癌であり、手術、放射線治療と化学療法を組み合わせた集学的な治療が行われている。本邦では、ランダム化比較試験が施行され化学療法を術後よりも術前に施行する方が治療成績の改善する点が示され、術前化学療法がⅡ～Ⅲ期の食道癌に対して標準的に行われている [1]。一方、欧米では手術単独群と比較し術前化学放射線療法を行うことで全生存期間の延長が得られることがランダム化比較試験により示されており標準的に施行されている [2]。本邦では日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)により、術前化学放射線療法と2種類の術前化学療法を比較するランダム化比較試験 (JCOG1109)が行われた。3剤併用の術前化学療法(ドセタキセル+シスプラチン+5-FU)群が、従来の術前化学療法(シスプラチン+5-FU)群と比較し有意に全生存期間を延長した。一方で術前化学放射線療法群は、従来の術前化学療法群に対して全生存期間で優越性を示せなかった。[3]。

ハイパーサーミアにより化学療法と放射線治療の両者に抗腫瘍効果の増感が期待できる。本邦では、術前化学放射線療法にハイパーサーミアを併用する有効性を検討したランダム化比較試験が施行されている (Table 1) [4]。ハイパーサーミアは食道腔内加温法が用いられ、併用群の病理学的完全奏効率は25%であり、非併用群の6%と比較し有意に良好であった。また、3年全生存期間の改善もみられている。Hulshofらは、局所進行例を対象に外部加温法のハイパーサーミアを術前化学放射線療法と併用する第Ⅱ相臨床試験の結果を報告している。治療の安全性を示すとともに病理学的完全奏効率19%および3年全生存率54%という成績を報告している[5]。Nakajimaらは後ろ向き研究で、計24例に外部加温法のハイパーサーミアと術前化学放射線療法を併用した。7例は切除不能または手術を拒否されたが、手術が実施された17例で病理学的完全奏効率18%、3年全生存率56%であったと報告している[6]。Nozoeらは多数例を対象とした後ろ向き研究で、術前化学放射線療法と腔内加温法のハイパーサーミア併用による全生存率の改善傾向を示している[7]。再発食道癌に関しては、少数例の後ろ向き研究や症例報告があるが、いずれも化学放射線療法にハイパーサーミア併用で治療効果が得られた一方、明らかな治療完遂率の低下や有害事象の増加は指摘されていない[8, 9]。

化学療法とハイパーサーミア併用に関する前向き臨床試験は報告されていない。少数例の後ろ向き研究があり Nishimura らは化学放射線療法後の再発例に対し、化学療法とハイ



パーサーミアの併用治療により12ヶ月の生存期間中央値を得ている [10]。

以上のように術前化学放射線療法とハイパーサーミアの併用に関してはランダム化比較試験があり病理学的完全奏効率や全生存期間の改善が示されている。しかしながら、ランダム化比較試験で用いられた食道腔内加温法は、現在は本邦で使用可能な施設がなく外部加温法が主流となっている。外部加温法を用いたランダム化比較試験は報告されていないが、上述のように第II相臨床試験や後ろ向き研究において術前化学放射線療法との併用により有望な治療成績が示されている。よって、治療経験があり十分な加温精度管理の可能な施設においては、術前化学放射線療法を行う際にハイパーサーミアの併用を考慮することも提案できる。

### 明日への提言

外部加温法によるハイパーサーミアと化学放射線療法の併用治療に関する更なる治療成績の蓄積や臨床試験の実施が期待される。また、化学療法との併用に関する報告は後ろ向き研究にとどまり、今後、術前例、再発例や抗癌剤耐性例など多様な場面での化学療法との併用に関する臨床試験の施行が望まれる。また、ハイパーサーミアによる腫瘍免疫活性化は基礎的に確認されており、食道癌にも、近年、免疫チェックポイント阻害薬の適応が認められた現状を鑑みると、今後、免疫療法とハイパーサーミアの併用療法に関する基礎研究を重ね、その効果・安全性を検討することも意義があると考えられる [11]。

**Table 1. 食道癌に対する化学放射線療法とハイパーサーミアの併用治療の報告**

著者	研究法	症例数	病期および治療法	
Kitamura <sup>4</sup>	RCT	66例 (術前治療)	I-IV期 RT (30Gy/15分割)+BLM(30mg、 総6回)またはCDDP (150mg、総3 回)±HT (腔内加温、総6回)	pCR: 25% (CRHT群) pCR: 6% (CRT群) ( $p < 0.05$ ) 3y-OS: 50% (CRHT群) 3y-OS: 24% (CRT群)
Hulshof <sup>5</sup>	Phase II	28例 (術前治療)	T2-4N0-1M0 RT (41.4Gy/23分割)+PAC (50mg/m <sup>2</sup> 、総5回)またはCBDCA (AUC 2、総5回)+HT (外部加温、 総6回)	pCR: 19% R0率:100% 3y-OS: 54%
Nozoe <sup>7</sup>	Retro	321例 (術前治療) CRHT: 188例 CRT: 133例	CRT±HT(腔内加温)	3y-OS: 42% (CRHT群) 3y-OS: 31% (CRT群) 5y-OS: 33% (CRHT群) 5y-OS: 25% (CRT群) ( $p = 0.08$ )
Nakajima <sup>6</sup>	Retro	24例 (術前治療)	局所進行癌 RT+DOC (50mg/m <sup>2</sup> 、総5回)+HT (外部加温)	pCR: 18% 3y-OS: 56%
Yahara <sup>8</sup>	Retro	16例	再発食道癌 RT (55Gy, 1.6-2.0Gy)± CDDP/5FU+HT(外部加温、総11 回)	CR: 31% MST: 8ヶ月

RCT; ランダム化比較試験; RT = 放射線治療; HT = ハイパーサーミア; pCR = 病理学的完全奏功; OS = 全生存;  
CRHT = 化学放射線療法+ハイパーサーミア; CRT = 化学放射線療法; PAC = バクリタキセル; CBDCA = カルボプラチン;  
AUC = 血中薬物濃度時間曲線下面積; R0 = 完全切除; Retro; 後ろ向き研究; DOC = ドセタキセル; CDDP = シスプラチン; MST = 生存期間中央値

## 引用文献

1. Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 2012;19:68-74.
2. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-84.

3. Nakamura K, Kato K, Igaki H, Ito Y, Mizusawa J, Ando N, et al. Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU (CF) versus docetaxel, cisplatin plus 5-FU (DCF) versus radiotherapy with CF (CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT study). *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:752-5.

4. Kitamura K, Kuwano H, Watanabe M, Nozoe T, Yasuda M, Sumiyoshi K, et al. Prospective randomized study of hyperthermia combined with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 1995;60:55-8.

5. Hulshof MC, Van Haaren PM, Van Lanschot JJ, Richel DJ, Fockens P, Oldenburg S, et al. Preoperative chemoradiation combined with regional hyperthermia for patients with resectable esophageal cancer. *Int J Hyperthermia* 2009;25:79-85.

6. Nakajima M, Kato H, Sakai M, Sano A, Miyazaki T, Sohda M, et al. Planned Esophagectomy after Neoadjuvant Hyperthermo-Chemoradiotherapy using Weekly Low-Dose Docetaxel and Hyperthermia for Advanced Esophageal Carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2015;62:887-91.

7. Nozoe T, Saeki H, Ito S, Ohga T, Kitamura K. Preoperative hyperthermochemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Surgery* 2002;131:S35-8.

8. Yahara K, Imada H, Nomoto S, Ohguri T, Kato F, Morioka T, et al. Thermoradiotherapy for recurrent esophageal carcinoma. *Jpn J Hyperthermic Oncol* 2004;20:1-8.

9. Ohga S, Nakamura K, Yoshitake T, Shioyama Y, Ohga T, Sasaki T, et al. A case of recurrent esophageal cancer treated with chemoradiation combined with long-term hyperthermia treatment. *Thermal Med* 2012;28:17-22.

10. Nishimura S, Saeki H, Nakanoko T, Kasagi Y, Tsuda Y, Zaitzu Y, et al. Hyperthermia combined with chemotherapy for patients with residual or recurrent esophageal cancer after definitive chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2015;35:2299-303.

11. Lee S, Son B, Park G, Kim H, Kang H, Jeon J, et al. Immunogenic effect of hyperthermia on enhancing radiotherapeutic efficacy. *Int J Mol Sci* 2018;19.

## CQ4 非小細胞肺癌に対してハイパーサーミアは推奨されるか？

### 推奨文

局所進行非小細胞肺癌に対する放射線治療単独においてハイパーサーミアの併用を考慮しても良い。

[エビデンスの強さ：C (弱)、弱く推奨]

IV期非小細胞肺癌に対する 2 次治療以降の細胞障害性抗癌剤を用いた薬物療法においてハイパーサーミアの併用を考慮しても良い。

[エビデンスの強さ：C (弱)、弱く推奨]

### 解説

切除不能な局所進行非小細胞肺癌に対して同時化学放射線療法が標準的治療として行われ、また化学療法併用不能な患者には放射線治療単独が標準的に選択される[1]。放射線治療と化学放射線療法の比較試験に関するメタアナリシスでは、シスプラチンを含む化学放射線療法群が放射線治療群と比較し全生存率の有意な改善が得られている[2,3]。切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌に対する同時化学放射線療法の生存期間中央値は17～29ヶ月程度と報告されている[4-7]。放射線照射した局所の制御率は40～70%程度と報告されており、更なる改善が必要である[4,8,9]。本邦で行われた各種の第2～3世代の化学療法レジメを用いた同時化学放射線療法のランダム化比較試験(WJTOG 0105)では、各化学療法レジメによる治療成績の差異を認めなかった[6]。米国で行われたランダム化比較試験(RTOG 0617)では、同時化学放射線療法において高線量の放射線線量(総74Gy)の有効性を標準放射線線量(総60Gy)と比較されたが、高線量群で全生存率の有意な低下が認められた[4]。2017年に同時化学放射線療法後の免疫チェックポイント阻害薬(デュルバルマブ)の投与に関するランダム化比較試験(PACIFIC study)により、無増悪生存期間および全生存期間の有意な改善が報告された[10, 11]。このような経過を経て、現在、プラチナ製剤と第3世代以降の細胞傷害性抗癌薬を併用した化学療法と総60Gyの通常分割放射線治療の同時化学放射線療法を行い、その後にデュルバルマブによる地固め療法の追加が標準的治療となり広く用いられている。

局所進行非小細胞肺癌に対する放射線単独療法にハイパーサーミアを加えるか否かの小規模なランダム化比較試験が報告されている[12]。放射線治療単独と比較し、ハイパーサーミア併用群では、主要評価項目の腫瘍縮小効果に関して有意差を認めなかった。副次的評価項目の全生存率の改善に関しても有意差を認められず、局所無増悪生存期間に関してのみ有意な改善が報告されている。副作用には両群間に差異を認めなかった。Karasawaらは、Ⅲ期非小細胞肺癌の総49例の後ろ向き研究において、放射線治療単独と放射線治療とハイ

パブリック コメント用 未確定文書

ハイパーサーミア併用群の3年局所無再発率は20%と73%、3年全生存率はそれぞれ7%と37%と、いずれも有意な改善が得られたことを報告している[13]。さらに、80%以上の腫瘍縮小効果が得られた症例の腫瘍内温度の平均値が41.5°Cに対し、50-80%の腫瘍縮小効果の症例群は40.6°Cと低値であった。Ohguriらは、Ⅲ期非小細胞肺癌の放射線治療とハイパーサーミア併用例の温度因子解析において、腫瘍近傍の食道腔内温度と有意に相関した高い高周波出力で加温が実施された症例群における局所制御率および全生存率が有意に良好であったと報告している[14]。腫瘍内温度上昇が得やすいと推測される胸壁浸潤癌に関しては、後ろ向き研究で複数の治療成績が報告されている(Table 1)[15-18]。Sakuraiらは、骨浸潤を伴う原発性非小細胞肺癌の後ろ向き研究において、放射線治療とハイパーサーミアの併用群における良好な局所制御率を示している[15]。現在の切除不能局所進行非小細胞肺癌の標準的治療である同時化学放射線療法にハイパーサーミアを併用する前向き臨床試験の報告はまだ認められない。

以上のように、局所進行非小細胞肺癌に対する放射線治療単独あるいは同時化学放射線療法とハイパーサーミアの併用により全生存率の改善を示したエビデンスレベルの高い報告はない。唯一のランダム化比較試験では、放射線治療単独と比較し副作用の増加はなく、主要評価項目ではないものの局所無増悪生存期間の有意な改善が報告されている。また、良好な腫瘍内温度上昇が得られた症例群では局所効果の改善が得られたとする後ろ向き報告が複数認められる。よって、良好な腫瘍内温度上昇が期待できる患者に対して、加温の精度管理が十分に可能な施設においては、放射線治療単独とハイパーサーミアの併用治療の施行を考慮しても良い。

パブリック コメント用 未確定文書

Ⅳ期非小細胞肺癌の標準治療は、長らく細胞障害性抗癌剤を用いた薬物療法が中心を担ってきた。しかしながら、2000年代以降になり分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示され、ドライバー遺伝子の変異/転座あるいはPD-L1陽性細胞率に基づき治療方針が個別化している[19]。細胞傷害性抗癌剤に関しては、ハイパーサーミアとの併用治療の前向き臨床試験が少数ではあるが報告されている(Table 2)[20,21]。白金製剤を含んだ初回治療後の2次治療としてシスプラチン(80 mg/m<sup>2</sup>, day 1)およびゲムシタビン(1000 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8)投与1時間後にハイパーサーミアを施行するか否かのランダム化比較第Ⅱ相試験が報告されている[20]。難治性がんにおける疼痛、全身状態や体重変化等のQOLに関する改善指標であるクリニカルベネフィット率に関して、ハイパーサーミア併用群で有意な改善が示されている。ハイパーサーミア併用により治療継続困難となった患者を認めず、両群間で主要な副作用の出現に有意差を生じなかった。Jiangらは、白金製剤を含んだ初回治療後の2次治療として行うドセタキセル(40 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8, 15)投与1時間後にハイパーサーミアを施行するプロトコルの治療成績を報告している[21]。無増悪生存期間4ヶ月、完全奏効率26%および全生存期間11ヶ月と有望な治療成績であった。その他、後ろ向き研究ではあるが、パクリタキセル/カルボプラチンとハイパーサーミアの併用報告が認められる(Table 2)[22]。また、肺癌の胸膜播種例に対する術後にシスプラチ

パブリック コメント用 未確定文書

ン胸腔内注入と通常の外部加温法によるハイパーサーミアの併用治療により 5 年全生存率 25%および5年局所非再発生存率 76%を達成したとする後ろ向き報告がなされている [23]。

以上のように、IV期非小細胞肺癌において細胞障害性抗癌剤とハイパーサーミアの併用により全生存率を有意に改善したとするエビデンスレベルの高い報告はない。しかしながら、2次治療以降の各種細胞障害性抗癌剤にハイパーサーミアを併用する安全性は示されており、また、第II相臨床試験や後ろ向き研究が主体ではあるが有望な治療成績が示されている。よって、2次治療以降の細胞障害性抗癌剤とハイパーサーミアの併用治療の施行を考慮しても良い。

#### 明日への提言

放射線治療とハイパーサーミアの併用治療に関して、腫瘍内温度上昇と局所効果の改善が多くの癌種において示されている。特に温度上昇の得やすい胸壁浸潤型肺癌では良好な局所効果が得られたとする後ろ向き報告は多い。今後、肺癌の標準治療であるIII期肺癌の根治的化学放射線療法、あるいは胸壁浸潤型肺癌の術前化学放射線療法とのハイパーサーミアの併用に関して、良好な温度上昇が得られる症例を対象としたよくデザインされた臨床試験の実施が望まれる。

IV期非小細胞肺癌を対象とした細胞傷害性抗癌剤との併用治療に関しても、更なる臨床試験の実施が期待される。また、ハイパーサーミアによる熱ショックタンパク質等を介した、がん特異的な免疫賦活が基礎的に報告されており、免疫チェックポイント阻害薬とハイパーサーミアの併用に関する基礎的・臨床的研究の発展も今後望まれる。[24]

**Table 1. 局所進行非小細胞肺癌に対する放射線治療または化学放射線療法とハイパーサーミアの併用治療の報告**

著者	研究法	n	病期	治療法	LC	OS	
Mitsumori <sup>12</sup>	RCT	80	IIB-IIIIB	局所進行	RT群	29%(1-y)	38%(1-y)
					RHT群	68%(1-y)	43%(1-y)
						( <i>p</i> = 0.036)	( <i>p</i> = 0.868)
Karasawa <sup>13</sup>	Retro	49	III	局所進行	RT ± S群	20% (3-y)	7% (3-y)
					RHT ± S群	73% (3-y)	37% (3-y)
						( <i>p</i> < 0.01)	( <i>p</i> < 0.01)
Ohguri <sup>14</sup>	Retro	35	III	局所進行	RHT/CRHT (高出力加温群)	18.8ヶ月	19.3ヶ月
					RHT/CRHT (低出力加温群)	5.6ヶ月	7.8ヶ月
						( <i>p</i> = 0.001)	( <i>p</i> = 0.009)
Sakurai <sup>15</sup>	Retro	22	III	骨浸潤	RT群	17% (2-y)	15% (2-y)
					RHT群	76% (2-y)	44% (2-y)
						( <i>p</i> = 0.19)	( <i>p</i> = 0.30)
Hiraoka <sup>16</sup>	Retro	20	IIIA-IV	胸壁浸潤	RHT	OTR: 75%	-
Moon <sup>17</sup>	Retro	24	IIB-IIIIB	SST	RHT/CRHT	55% (3-y)	47% (5-y)
Ebara <sup>18</sup>	Retro	5	IIIIB	SST	RHT/CRHT	60% (3-y)	-

RCT; ランダム化比較試験; RT = 放射線治療; LC = 局所制御; OS = 全生存; RHT = 放射線治療+ハイパーサーミア; CRHT = 化学放射線療法+ハイパーサーミア; OTR = 客観的腫瘍縮小効果; Retro; 後ろ向き研究; SST = 肺尖部胸壁浸潤癌; S = 手術

RHT を HRT へ

Table 2. 進行非小細胞肺癌に対する細胞傷害性抗癌剤とハイパーサーミアの併用治療の報告

著者	研究法	症例数	抗癌剤	治療効果
Shen <sup>20</sup>	RCT	80例 (2次治療)	CDDP (80mg/m <sup>2</sup> , day 1) +	CBR: 83% (CHT群)
			GEM (1000mg/m <sup>2</sup> , day 1, 8)	CBR: 48% (CT群) ( <i>p</i> < 0.05) 主要副作用に両群間に差なし
Jiang <sup>21</sup>	Phase II	21例 (2次治療)	DOC (40 mg/m <sup>2</sup> , day 1, 8, 15)	PFS: 4 mos ORR: 26% OS: 11 mos

RCT = ランダム化比較試験; CDDP = シスプラチン; GEM = ゲムシタピン; CBR = クリニカルベネフィット率; CHT: 抗癌剤+ハイパーサーミア; CT: 抗癌剤; DOC = ドセタキセル; PFS = 非増悪生存; ORR = 全奏効率; OS = 全生存

#### 引用文献

1. 特定非営利活動法人日本肺癌学会, III期非小細胞肺癌・肺尖部胸壁浸潤癌における治療方針, 肺癌診療ガイドライン 2018年版 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む, 金原出版, 2018.
2. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995;76:593-601.
3. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;125:723-9.
4. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187-99.
5. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012;13:671-8.
6. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent



thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* 2010;28:3739-45.

7. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-60.

8. Atagi S, Mizusawa J, Ishikura S, Takahashi T, Okamoto H, Tanaka H, et al. Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial (JCOG0301). *Clin Lung Cancer* 2018;19:e619-e27.

9. Lin H, Chen Y, Shi A, Pandya KJ, Yu R, Yuan Y, et al. Phase 3 Randomized Low-Dose Paclitaxel Chemoradiotherapy Study for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2016;6:260.

10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.

11. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379:2342-50.

12. Mitsumori M, Zeng ZF, Oliynychenko P, Park JH, Choi IB, Tatsuzaki H, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Int J Clin Oncol* 2007;12:192-8.

13. Karasawa K, Muta N, Nakagawa K, Hasezawa K, Terahara A, Onogi Y, et al. Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:1171-7.

14. Ohguri T, Imada H, Yahara K, Morioka T, Nakano K, Terashima H, et al. Radiotherapy with 8-MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia for stage III non-small-cell lung cancer: the radiofrequency-output power correlates with the intraesophageal temperature and clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:128-35.

15. Sakurai H, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Tamaki Y, Nakayama Y, Kurosaki H, et al. Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion. *Int J Hyperthermia* 2002;18:472-83.

16. Hiraoka M, Masunaga S, Nishimura Y, Nagata Y, Jo S, Akuta K, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of lung cancers. *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys 1992;22:1009-14.

17. Moon SD, Ohguri T, Imada H, Yahara K, Yamaguchi S, Hanagiri T, et al. Definitive radiotherapy plus regional hyperthermia with or without chemotherapy for superior sulcus tumors: a 20-year, single center experience. Lung Cancer 2011;71:338-43.

18. Ebara T, Sakurai H, Wakatsuki M, Nonaka T, Ishikawa H, Kawamura H, et al. Inoperable Pancoast tumors treated with hyperthermia-inclusive multimodality therapies. Lung Cancer 2009;63:247-50.

19. 特定非営利活動法人日本肺癌学会, 総論 IV期非小細胞肺癌における薬物療法の意義とサブグループ別の治療方針, 肺癌診療ガイドライン 2018年版 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む, 金原出版, 2018.

20. Shen H, Li XD, Wu CP, Yin YM, Wang RS, Shu YQ. The regimen of gemcitabine and cisplatin combined with radio frequency hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. Int J Hyperthermia 2011;27:27-32.

21. Jiang Z, Yan W, Ming J, Yu Y. Docetaxel weekly regimen in conjunction with RF hyperthermia for pretreated locally advanced non-small cell lung cancer: a preliminary study. BMC Cancer 2007;7:189.

22. Ohguri T, Imada H, Narisada H, Yahara K, Morioka T, Nakano K, et al. Systemic chemotherapy using paclitaxel and carboplatin plus regional hyperthermia and hyperbaric oxygen treatment for non-small cell lung cancer with multiple pulmonary metastases: preliminary results. Int J Hyperthermia 2009;25:160-7.

23. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H, Tatsuta M. Long-term results of postoperative intrathoracic chemo-thermotherapy for lung cancer with pleural dissemination. Cancer 1993;72:426-31.

24. Lee S, Son B, Park G, Kim H, Kang H, Jeon J, et al. Immunogenic Effect of Hyperthermia on Enhancing Radiotherapeutic Efficacy. Int J Mol Sci 2018;19.

## CQ5 膵癌に対してハイパーサーミアは推奨されるか？

### 推奨文

切除不能進行膵癌に対する化学療法・化学放射線療法において、治療効果増強を期待したハイパーサーミアの併用を考慮する。

[エビデンスの強さ：D（とても弱い）、弱く推奨]

### 解説

膵癌は難治性悪性腫瘍の代表的疾患であり、罹患者数は世界的に増加の一途を辿っており、本邦での死亡者数は年間3万人を超えている。また、その予後は極めて不良であり、全病期の5年全生存率は10%にもみえない。外科的切除が唯一の根治可能な治療法であるが、早期発見が困難であり切除可能症例は全体の20～30%に過ぎず、切除例においても多くが再発をきたし予後不良である。したがって、予後改善を目指し、各病期において非手術療法である化学療法や放射線治療などを併用した集学的な治療戦略が試みられている。局所進行膵癌に対しては、化学放射線併用療法が標準的治療と考えられてきたが、転移をともなう膵癌に対して有効な多剤併用レジメンが開発され[1, 2]、最近では遠隔転移症例だけでなく局所進行膵癌に対してもこれらの多剤併用レジメンによる全身化学療法を行うことが多くなっている。しかしながら、依然として膵癌の予後は満足いくものではなく、予後改善のためには新たな治療アプローチが必要である。

ハイパーサーミアについては、基礎的検討において、膵癌への有効性を示唆する研究結果が報告されている[3-6]。一方、臨床においてハイパーサーミアの効果を検証した研究は限られおり、これまでのところランダム化比較試験による検証結果は報告されておらず、第II相臨床試験までの報告にとどまる。わが国で実施された単アーム第II相臨床試験では、切除不能膵癌に対して化学療法（ゲムシタビン単剤）にハイパーサーミアを併用することで、生存期間中央値8ヶ月、奏効率11.1%、病勢コントロール率61.1%との結果が示され、ハイパーサーミアに関連する重篤な有害事象はみられなかった[7]。比較的質の高い14の臨床試験のシステマティックレビューによると、化学療法や放射線治療にハイパーサーミアを併用することで奏効率と全生存期間ともに良好な結果が一貫して認められた。その中でコントロール群が設定された6つの臨床試験を統合解析した結果、全生存期間（中央値11.7ヶ月 vs. 5.6ヶ月）、奏効率(43.9% vs. 35.3%)ともにハイパーサーミア群がコントロール群よりも良好であった。ハイパーサーミア自体の有害事象については、術中ハイパーサーミアでGrade3の皮下脂肪熱傷を1例に認めた以外、重篤なものはみとめなかった[8]。

以上のように局所進行および転移性膵癌いずれにおいても、化学療法や放射線治療にハイパーサーミアを併用することで奏効率や全生存期間を改善する可能性が示唆されているが[9-16]、これまでにランダム化比較試験の結果は報告されておらず、報告された研究の大

部分はサンプルサイズの小さな後ろ向き研究であり、エビデンスレベルは低い。一方で、化学療法や放射線治療にハイパーサーミアを併用することの安全性については実証されていると考えられる。これまでにエビデンスレベルの高い報告はないものの第II相臨床試験や後ろ向き研究において、安全性が示され、化学療法や放射線治療との併用による有望な治療成績が示されていることから、治療経験があり十分な精度管理がなされた施設においては標準治療にハイパーサーミア治療を併用することを提案する。

## 明日への提言

膵癌治療における大きな障壁の1つとして、豊富な間質性成分が物理的なバリアーとして働き、腫瘍が低酸素状態となるため、化学療法や放射線治療に抵抗性を示すことが考えられている[17]。ハイパーサーミアは腫瘍の低酸素状態を改善し、それによって化学療法や放射線治療の感受性を高めることが期待されるが、現時点では推奨を行うためのエビデンスに乏しく、今後、大規模なランダム化比較試験による検証がのぞまれる。今後の臨床研究においては、腫瘍内温度のモニタリングとともに、腫瘍内低酸素状態の定量的評価も行い、それらのデータと治療効果との関連を明確に示すことも重要である。また、ハイパーサーミアにはheat shock proteinを介した抗原提示能の増強など、免疫力を高める作用が示されており、特に予後不良な膵癌領域においては、化学療法・放射線治療に免疫療法も含めた複合的がん治療法の開発が期待される。さらに、膵癌患者では疼痛やがん悪液質をとまなうことが多いため、ハイパーサーミアのQOLに対する影響について評価することも重要な臨床的課題である。ハイパーサーミアにはQOLや疼痛改善効果に関する報告もあり[18]、抗腫瘍効果の増強だけでなく、緩和医療との融合など広くがん診療全体への応用・発展が期待される。

今後、質の高いエビデンスを集積していくことが必要であり、現在、欧州で行われている2つのランダム化比較試験（R0/R1切除後のアジュバント・セッティングにおける全身化学療法とハイパーサーミア併用の意義を検証するランダム化比較試験<NCT01077427>、局所進行膵癌に対する導入化学療法後の化学放射線療法にハイパーサーミア併用の意義を検証する第II相臨床試験<NCT02439593>）の結果が待たれる。

著者	研究法	症例数	病期	治療内容	治療効果
van der Horst <sup>8</sup>	メタ解析 (Retro中心の14 個の試験)	395	LAPC or MPC	CT併用 or RT併用 or CRT併 用	全体 OS=10.5M, RR=31.3% コントロール群設定の6試験 コントロール群: OS=5.6M, RR=35.3% ハイパーサーミア併用群 : OS=11.7M, RR=43.9%
Ishikawa <sup>7</sup>	Phase II	18	LAPC or MPC	CT併用	OS=8M (17.7M for LAPC) 1-y OS=33% RR=11.1%, DCR=61.1%
Fiorentini <sup>9</sup>	Retro	39	LAPC or MPC	CT併用(n=32) or HT単独 (n=7)	OS=18M (17.8M for MPC) RR=64.7%, DCR=94.1%
Fan <sup>10</sup>	Retro	29	LAPC or MPC	CT併用	OS=6.5M, PFS=4.0M RR=44.8%, DCR=70.0%
Tschoep-Lechner <sup>11</sup>	Retro	23	LAPC or MPC (GEM-refractory PC)	CT併用	OS=12.9M RR=6.3%, DCR=50% (only pts with available CT, n=16)
Maluta <sup>12</sup>	Phase II	40	LAPC	CRT併用	OS=15M
Mueller-Huebenthal <sup>13</sup>	Retro	25	LAPC or MPC	CT併用	OS=12.2M 1-y OS=51% RR=32%
Zhang <sup>14</sup>	Retro	38	LAPC	CRT併用	1-y OS=51.2%, 2-y OS=26.5% RR=73.7%
Ohguri <sup>15</sup>	Retro	20	LAPC	CRT併用	OS=18.6M RR=25%
Kakehi <sup>16</sup>	Retro	34	LAPC or MPC	CT併用 or CRT併用	RR=35.3%

LAPC, locally advanced pancreatic cancer; MPC, metastatic pancreatic cancer; CT, chemotherapy; RT, radiotherapy; CRT, chemo-radiotherapy;  
OS, overall survival; RR, response rate; DCR, disease control rate

## 引用文献

- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, Adenis A, Raoul J L, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardiere C, Bennouna J, Bachet J B, Khemissa-Akouz F, Pere-Verge D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M, Groupe Tumeurs Digestives of U, Intergroup P:  
FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.  
The New England journal of medicine 364:1817-1825, 2011
- Von Hoff D D, Ervin T, Arena F P, Chiorean E G, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin S A, Ma W W, Saleh M N, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan R K, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler M F:  
Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine.  
The New England journal of medicine 369:1691-1703, 2013
- Adachi S, Kokura S, Okayama T, Ishikawa T, Takagi T, Handa O, Naito Y, Yoshikawa T:  
Effect of hyperthermia combined with gemcitabine on apoptotic cell death in cultured human pancreatic cancer cell lines.

International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group 25:210-219, 2009

4 Bai Z, Shi Y, Wang J, Qiu L, Monroe E J, Teng G, Zhang F, Yang X:

Intratumoral radiofrequency hyperthermia-enhanced direct chemotherapy of pancreatic cancer.

Oncotarget 8:3591-3599, 2017

5 Kirui D K, Celia C, Molinaro R, Bansal S S, Cosco D, Fresta M, Shen H, Ferrari M: Mild hyperthermia enhances transport of liposomal gemcitabine and improves in vivo therapeutic response.

Advanced healthcare materials 4:1092-1103, 2015

6 Datta N R, Ordonez S G, Gaipal U S, Paulides M M, Crezee H, Gellermann J, Marder D, Puric E, Bodis S:

Local hyperthermia combined with radiotherapy and-/or chemotherapy: recent advances and promises for the future.

Cancer treatment reviews 41:742-753, 2015

7 Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N, Ando T, Imamoto E, Hattori T, Oyamada H, Yoshinami N, Sakamoto M, Kitagawa K, Okumura Y, Yoshida N, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yasuda H, Sakagami J, Konishi H, Yagi N, Naito Y, Yoshikawa T:

Phase II trial of combined regional hyperthermia and gemcitabine for locally advanced or metastatic pancreatic cancer.

International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group 28:597-604, 2012

8 van der Horst A, Versteijne E, Besselink M G H, Daams J G, Bulle E B, Bijlsma M F, Wilmink J W, van Delden O M, van Hooft J E, Franken N A P, van Laarhoven H W M, Crezee J, van Tienhoven G:

The clinical benefit of hyperthermia in pancreatic cancer: a systematic review.

International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group 34:969-979, 2018

9 Fiorentini G, Sarti D, Casadei V, Milandri C, Dentico P, Mambrini A, Nani R, Fiorentini C, Guadagni S:

Modulated Electro-Hyperthermia as Palliative Treatment for Pancreatic Cancer: A Retrospective Observational Study on 106 Patients.

Integrative cancer therapies 18:1534735419878505, 2019

10 Fan Y F, Qin Y, Li D G, Kerr D:

Retrospective Clinical Study of Advanced Pancreatic Cancer Treated With Chemotherapy

and Abdominal Hyperthermia.

Journal of global oncology 4:1-4, 2018

11 Tschoep-Lechner K E, Milani V, Berger F, Dieterle N, Abdel-Rahman S, Salat C, Issels R D:

Gemcitabine and cisplatin combined with regional hyperthermia as second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer.

International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group 29:8-16, 2013

12 Maluta S, Schaffer M, Pioli F, Dall'oglio S, Pasetto S, Schaffer P M, Weber B, Giri M G:

Regional hyperthermia combined with chemoradiotherapy in primary or recurrent locally advanced pancreatic cancer : an open-label comparative cohort trial.

Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al] 187:619-625, 2011

13 Mueller-Huebenthal B. Hyperthermia and gemcitabine for the treatment of advanced inoperable pancreatic cancer: a retrospective analysis of 25 cases. Presented at The 6th binneal conference of Indian Association of Hyperthermia Oncology IAHOME; Bangalore2010.

14 Zhang L P, Nie Q, Kang J B, Wang B, Cai C L, Li J G, Qi W J:

[Efficacy of whole body gamma-knife radiotherapy combined with thermochemotherapy on locally advanced pancreatic cancer].

Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer 27:1204-1207, 2008

15 Ohguri T, Imada H, Yahara K, Narisada H, Morioka T, Nakano K, Korogi Y:

Concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine plus regional hyperthermia for locally advanced pancreatic carcinoma: initial experience.

Radiation medicine 26:587-596, 2008

16 Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, Nakatsugawa S: Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs.

International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group 6:719-740, 1990

17 Hidalgo M, Von Hoff D D:

Translational therapeutic opportunities in ductal adenocarcinoma of the pancreas.

Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 18:4249-4256, 2012

18 Kouloulis V E, Nikita K S, Kouvaris J R, Golematis B C, Uzunoglu N K, Mystakidou

K, Vlahos L J:

Intraoperative hyperthermia and chemoradiotherapy for inoperable pancreatic carcinoma.

European journal of cancer care 11:100-107, 2002



## CQ 6 直腸癌に対してハイパーサーミアは推奨されるか？

### 推奨文

局所進行・再発直腸癌に対する放射線単独療法において、局所効果の改善を期待してハイパーサーミアの併用を提案する。

[エビデンスの強さ：A（強）、弱く推奨]

局所進行直腸癌に対する術前化学放射線療法において、局所効果の改善が期待できハイパーサーミアの併用を考慮することを提案する。

[エビデンスの強さ：C（弱）、弱く推奨]

### 解説

大腸癌治療における放射線療法の役割として、直腸癌の術前の腫瘍量減量や肛門温存を目的とした補助治療また切除不能進行再発癌の症状緩和や延命を目的とした緩和的放射線療法が挙げられる。[1] 直腸癌に対して側方郭清が行われない欧米で行われた臨床試験では、術前化学放射線療法による局所再発率の低下が示され、欧米では標準的に行われている。

[2] 本邦では、標準的に直腸間膜全切除（total mesorectal excision：TME）と側方郭清が行われ、良好な成績が報告されており術前化学放射線療法は積極的には行われていないのが現状である。また、切除不能な局所進行・局所再発直腸癌に対しても腫瘍縮小により R0 切除可能になると判断される症例に対しては化学放射線療法の施行が推奨されている。[1]

1980～1990 年代に直腸癌に対する放射線療法において、ハイパーサーミアの併用を検討するランダム化比較試験が数多く施行されている（Table 1）。[3-7] 局所進行期の術前放射線療法あるいは再発例に対する放射線療法との併用が試みられている。6 個のランダム化比較試験を対象としたメタアナリシスでは、完全奏効(CR)率は放射線療法単独群の 8%と比較しハイパーサーミア併用群では 20%と有意に改善している。[3] ハイパーサーミアの併用により放射線照射による急性期および晩期障害の有意な増加を示したランダム化比較試験はなかった。ハイパーサーミアによる有害事象は、加温直後の疲労感と低温熱傷による皮下脂肪の硬結・疼痛を生じうるが、多くは一過性で軽微である。2 年全生存率はハイパーサーミア併用により有意な改善が確認されたが、3 年および 4 年全生存率では有意差が消失した。しかしながら、同メタアナリシスの対象となった RCT である Zee らの報告では、総 144 例中再発例が 119 例、遠隔転移を伴う症例が 27 例含まれており、全生存率の評価には不向きな多様な症例群であった。[4] Berdov らの施行した T4N0M0 例のみを対象としたランダム化比較試験では、術前放射線療法にハイパーサーミア併用することで CR 率および全生存率のいずれも有意な改善が示されている。[8]

近年、局所進行直腸癌に対する術前化学放射線療法とハイパーサーミアの併用治療の報

が増加している (Table 2)。[9-13] ハイパーサーミア併用の有無を評価したランダム化比較試験までは報告されていないが、第 II 相試験の報告が複数ある。Barsukov らは T4 症例のみを対象とした第 II 相試験で R0 切除率 92%、pCR 率 11%と有望な成績を報告している。[10] 過去の標準的な術前化学放射線療法の R0 切除率が 60%程度であり、ハイパーサーミア併用による局所効果の改善が推測される。[14] Rasulov らの T2-3 症例を対象とした第 II 相試験では括約筋温存手術率は 96%と有望な成績が示されている。[9] Rau らは T3-4 症例を対象とした第 II 相試験では括約筋温存手術率は 51%であったものの、温熱パラメータと腫瘍縮小効果や切除率との有意な相関を報告し、良好な腫瘍温度上昇による成績の改善を示唆している。[11,15] Table 1 および 2 に示した治療成績のうち You らと Rasulov らの報告は、現在普及している外部加温法ではなく腔内加温法により実施されている。腔内加温法は、腫瘍径の大きな T4 症例には実施が難しく適応が限られ、現在では本邦で実施施設がないのが現状である。

以上のように放射線単独療法に比べハイパーサーミアを併用することで、局所効果の改善が得られることが、ランダム化比較試験に基づくエビデンスで示されている。また、化学放射線療法とハイパーサーミアの併用に関しては、ランダム化比較試験による検討はないものの有望な成績が報告されている。しかしながら、良好な温度上昇が達成できない症例では局所効果の改善が得られない可能性がある。よって加温の精度管理が十分に行われている施設での実施が望まれる。

#### 明日への提言

術前化学放射線療法とハイパーサーミアの併用の更なる治療成績の蓄積が必要で、温度パラメータ指標や良好な温度上昇が達成可能な患者因子の確立が期待される。また、切除不能な進行再発大腸癌に対する化学療法とハイパーサーミアの併用治療に関する報告は小規模な後ろ向き報告に限られ、今後の臨床試験の報告が待たれる。[16-17]

Table 1. 直腸癌に対する放射線療法とハイパーサーミアの併用治療の報告

著者	研究法	症例数	病期	治療内容	治療群	CR率	OS
Haas-Kock <sup>3</sup>	メタ解析 (6個のRCT を対象)	552例	局所進行 および 再発	RT±HT	RHT群 RT群	20% 8% ( $p=0.0001$ )	82% (2-y) 67% (2-y) ( $p<0.05$ )
Berdov <sup>8</sup>	RCT	115例	T4N0M0 術前治療	RT (40Gy/10分割)±HT (外部加温、4-5回)	RHT群 RT群	16% 2% ( $p<0.05$ )	36% (5-y) 7% (5-y) ( $p<0.05$ )
van der Zee <sup>4</sup>	RCT	143例	局所進行 および 再発	RT (46-50Gy、1.8- 2.3Gy)±HT (外部加 温、5回)	RHT群 RT群	21% 15% (n.s.)	13% (3-y) 22% (3-y) (n.s.)
You <sup>5</sup>	RCT	82例	局所進行 術前治療	RT (30 Gy/8分割 or 40Gy/20分割) ±HT (腔内加温、6-8回)	RHT群 RT群	23% 5% ( $p<0.05$ )	-

CR = 腫瘍完全消失; OS = 全生存; RCT; ランダム化比較試験; RT = 放射線療法; HT = ハイパーサーミア; RHT = 放射線治療+ハイパーサーミア; n.s.; 有意差なし

Table 2. 直腸癌に対する術前化学放射線療法とハイパーサーミアの併用治療の報告

著者	研究法	症例数	TNM	治療	治療効果
Rasulov <sup>9</sup>	Phase II	81例	T2-3N0-2M0	RT (25Gy/5分割)+Cape (2000mg/m <sup>2</sup> , days 1-14)+HT (腔内加温、総3回、1回60分)	SPO率: 96% pCR: 20% 3-y OS: 97%
Barsukov <sup>10</sup>	Phase II	64例	T4N0-2M0	RT (40Gy/10分割)+Cape (1300mg/m <sup>2</sup> , days 1-22)+L-OHP (50 mg/m <sup>2</sup> , day 3, 10, 17)+HT (外部加温、総4回、1回60分)	R0率: 92% pCR率: 11% 外 2-y OS: 91%
Rau <sup>11</sup>	Phase II	37例	T3-4N0-2M0	RT (45Gy/25分割)+5-FU, LV (300-350 mg/m <sup>2</sup> , 50mg, days 1-5, days 22-26)+HT (外部加温、総5回、1回60分)	SPO率: 51% R0率: 97% pCR率: 14% 3-y OS: 86%
Gani <sup>12</sup>	Retro	60例 (CRHT群) 43例 (CRT群)	T3-4N0-2M0	RT (50.4Gy/28分割)+5-FU (1000 mg/m <sup>2</sup> 、週5日、4サイクル)±HT (外部加温、総4回、1回90分)	CRHT群 5-y LC: 98% 5-y OS: 88% CRT群 5-y LC: 87% 5-y OS: 76%
Asao <sup>13</sup>	Retro	29例	T2-4N0-2M0	RT (40Gy/20分割 or 50Gy/25分割)+5-FU, LV (250 mg/m <sup>2</sup> , 25 mg/m <sup>2</sup> , days 8-12, days 22-26)+HT (外部加温、総3回、1回60分)	SPO率: 72% pCR率: 11%

RT = 放射線療法; Cape = カペシタピン; HT = ハイパーサーミア; RO = 完全切除; pCR = 病理学的完全奏功; 5FU = 5-フルオロウラシル; LV = ロイコボリン; SPO = 括約筋温存手術; Retro = 後ろ向き研究; CRHT = 化学放射線療法+ハイパーサーミア; CRT = 化学放射線療法; OS = 全生存; LC = 局所制御。

## 引用文献

1. 大腸癌研究会, 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2019年版, 金原出版, 東京, 2019.
2. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol 2012;30:1926-33.
3. De Haas-Kock DF, Buijsen J, Pijls-Johannesma M, Lutgens L, Lammering G, van Mastrigt GA, et al. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD006269.
4. van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL,

Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000;355:1119-25.

5. You QS, Wang RZ, Suen GQ, Yan FC, Gao YJ, Cui SR, et al. Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: long-term results of 44 patients. *Int J Hyperthermia* 1993;9:19-24.

6. Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, Lamb MH, Bayliss EJ, Shepherd JM, et al. Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. *Australas Radiol* 1996;40:298-305.

7. Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, et al. Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperthermia* 1990;6:719-40.

8. Berdov BA, Menteshashvili GZ. Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia* 1990;6:881-90.

9. Rasulov AO, Gordeyev SS, Barsukov YA, Tkachev SI, Malikhov AG, Balyasnikova SS, et al. Short-course preoperative radiotherapy combined with chemotherapy, delayed surgery and local hyperthermia for rectal cancer: a phase II study. *Int J Hyperthermia* 2017;33:465-70.

10. Barsukov YA, Gordeyev SS, Tkachev SI, Fedyanin MY, Perevoshikov AG. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy with local hyperthermia and metronidazole for locally advanced fixed rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15:1107-14.

11. Rau B, Wust P, Hohenberger P, Loffel J, Hunerbein M, Below C, et al. Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial. *Ann Surg* 1998;227:380-9.

12. Gani C, Schroeder C, Heinrich V, Spillner P, Lamprecht U, Berger B, et al. Long-term local control and survival after preoperative radiochemotherapy in combination with deep regional hyperthermia in locally advanced rectal cancer. *Int J Hyperthermia* 2016;32:187-92.

13. Asao T, Sakurai H, Harashima K, Yamaguchi S, Tsutsumi S, Nonaka T, et al. The synchronization of chemotherapy to circadian rhythms and irradiation in preoperative chemoradiation therapy with hyperthermia for local advanced rectal cancer. *Int J Hyperthermia* 2006;22:399-406.

14. Bulow S, Jensen LH, Altaf R, Harling H, Jensen M, Laurberg S, et al. A national cohort study of long-course preoperative radiotherapy in primary fixed rectal cancer in Denmark. *Colorectal Dis* 2010;12:e18-23.

15. Rau B, Wust P, Tilly W, Gellermann J, Harder C, Riess H, et al. Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:381-91.

16. Hager ED, Dziambor H, Hohmann D, Gallenbeck D, Stephan M, Popa C. Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 1999;19:3403-8.

17. Hildebrandt B, Wust P, Drager J, Ludemann L, Sreenivasa G, Tullius SG, et al. Regional pelvic hyperthermia as an adjunct to chemotherapy (oxaliplatin, folinic acid, 5-fluorouracil) in pre-irradiated patients with locally recurrent rectal cancer: a pilot study. *Int J Hyperthermia* 2004;20:359-69.

## CQ7 膀胱癌に対してハイパーサーミアは推奨されるか？

### 推奨文

筋層非浸潤性膀胱癌に対する膀胱内薬物注入療法にハイパーサーミアの併用を提案する  
「エビデンスの強さ：B（中）、弱く推奨」

筋層浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法でハイパーサーミアの併用を提案する

「エビデンスの強さ：B（中）、弱く推奨」

### 解説

膀胱がんは臨床的特徴、治療方針の違いから筋層非浸潤性膀胱癌(NMIBC)と筋層浸潤性膀胱癌(MIBC)に分けて取り扱われる。NMIBC に対する標準的な治療は経尿道的膀胱腫瘍切除術を行うが、膀胱内再発のリスクが高いため再発予防目的に膀胱内薬物注入療法が施行される。NMIBC に対する膀胱内薬物注入療法とハイパーサーミア併用は 1980 年代から試みられており、4つのランダム化比較試験が報告されている。ハイパーサーミアは全てのランダム化試験でマイトマイシン C と併用され、control 群はマイトマイシン C もしくは Bacillus Calmette-Guerin (BCG)単剤が使用されている[1-5]。Ba らは 53 例が 47 カ月の経過観察期間で、ハイパーサーミア併用群（膀胱内温度 44°C、60 分）とマイトマイシン C 単独群の再発率がそれぞれ、10.7% vs 28.0%( $p=0.02$ )で無増悪生存率が 92.9% vs 72.0% ( $<0.001\%$ )であったと報告している[1]。Arends らは中間リスクもしくは高リスクに該当する 190 例をハイパーサーミア併用群（膀胱内温度  $42 \pm 2^\circ\text{C}$ 、30 分×2 回）と BCG 単独群で比較し、2 年無増悪生存率がそれぞれ 81.8%と 64.8% ( $p=0.02$ )、重篤な有害事象がそれぞれ 5 例（発熱 3 例、膀胱萎縮 1 例、尿道出血 1 例）と 4 例（発熱、尿閉、血尿、尿路感染、各 1 例）であったと報告している[2]。Colombo らは 1994 年～1999 年に治療を行った 83 例をハイパーサーミア併用群（膀胱内温度  $42 \pm 2^\circ\text{C}$ 、60 分）とマイトマイシン C 単独群で比較し(3,4)、10 年無増悪生存率が 52.8% vs 14.6% ( $p<0.001$ )、10 年膀胱温存率が 86.1% vs 78.9%、10 年生存率は有意差なしであったと報告している ( $p=0.558$ )。Colombo らは 1989 年～1993 年に治療を行った 52 例でもハイパーサーミア併用群（膀胱内温度  $42 \pm 2^\circ\text{C}$ 、60 分）とマイトマイシン C 単独群の比較を行い[5]、病理学的完全奏効率と部分奏効率が 66%と 34% vs 22%と 26% ( $p<0.01$ )であり、生存率は有意差が無かったと報告している ( $p=0.83$ )。Tan らは NMIBC 初回治療後の再発症例 104 例において、マイトマイシン C とハイパーサーミア併用群（膀胱内温度  $42 \pm 2^\circ\text{C}$ 、30 分×2 回）と BCG 等の膀胱内薬物療法単独群のランダム化比較試験を行ったが、全生存率・無増悪再発率で両群に有意差は認めなかったと報告している[6]。サブグループ解析では Papillary with carcinoma in situ の症例で膀胱内薬物療法単独群の無増悪生存率が有意に

良好であった。

システマティックレビューでは、NMIBC に対する膀胱内薬物注入療法へのハイパーサーミア併用は再発率低下の効果が期待出来ると考察している[7]。

以上の結果から、NMIBC に対する現在の標準的な治療である膀胱内薬物注入療法へのハイパーサーミア併用は3つのランダム化比較試験と1つのシステマティックレビューで再発率低下を示す結果が出ており、NMIBC に対する再発予防治療として膀胱内薬物注入療法がおこなわれる場合には、ハイパーサーミアを併用する事が推奨される。しかしながら、リスク別の解析が不十分であること、ハイパーサーミアと併用した主な薬剤がマイトマイシンCであり、現在の標準的な膀胱内薬物注入療法であるBCGとハイパーサーミアとの併用効果についての研究が少ないことが本レビューの限界と考えられた。

MIBC では潜在的なリンパ節転移を有する可能性があるため、その標準治療は膀胱全摘除術+骨盤リンパ節郭清+尿路変更術である[8]。一方、高齢者や合併症を有する患者の増加、そしてQOLを重視した治療として放射線治療を中心に膀胱を温存できる治療への関心が高まり、そのエビデンスも充実してきた。その結果、腫瘍が3cm以内で単発、かつ、膀胱上皮内がんや水腎症が無いなど、選択された症例では、経尿道的膀胱腫瘍切除術に同時化学放射線療法を併用する、いわゆる三者併用療法で手術とほぼ同等の治療成績が得られることが認識され、米国、本邦のガイドラインでも推奨されている[9,10]。

オランダでは放射線治療単独とハイパーサーミア併用放射線療法の2群を比較するランダム化試験がMIBCを有する101例を対象として行われた[11]。放射線治療は通常分割照射で総線量66-70 Gyが投与され（リンパ節領域は40 Gy）、照射中に週1回で計5回の外部加温によるハイパーサーミアが施行された[11]。その結果、主要評価項目である完全奏功率は放射線治療単独群で51%（25/49）に対してハイパーサーミア併用群で73%

（38/52）とハイパーサーミア併用群で良好であった（ $p=0.01$ ）。また、放射線治療単独群における3年局所制御率：33%および全生存率：22%に対し、ハイパーサーミア併用群ではそれぞれ42%および28%と併用群で良好であったが統計学的には有意な差ではなかった。本邦では術前治療に関する前向き研究として放射線治療単独が21例、ハイパーサーミア併用が28例に行われた。手術後の病理学的効果判定の結果は、放射線治療が著効（Grade3）した症例が、ハイパーサーミア併用群でもとくに平均膀胱内温度が41.5度以上であった12例では8例（67%）、41.5度未満であった16例では7例（44%）、放射線治療単独では21例中7例（33%）であった[12]。

現在推奨されている膀胱温存療法は、経尿道的膀胱腫瘍切除術の実施後に同時化学放射線療法を行う、いわゆる三者併用療法であるため[7]、ハイパーサーミアを三者併用療法に併用する試みが行われた[13]。放射線治療期間中にシスプラチンと5-FUを2コース併用し、領域リンパ節に対して50.4 Gy/28分割、全膀胱に55.8 Gy/31分割、腫瘍に対して59.4 Gy/33分割の照射が行われた。また、ハイパーサーミアは週1回で計6-7回施行された。その結果、病理学的完全奏功率は96%であり、同施設でハイパーサーミアを併用す



る以前に行われた三者併用療法の結果と比較すると、3年局所制御率（81% vs. 63%）および5年全生存率（82% vs. 67%）は良好であった。さらに、5回以上のハイパーサーミアを施行できた症例の全生存率は5回未満の併用となった症例よりも有意に良好であったことから（ $p=0.036$ ）、比較試験ではないものの、ハイパーサーミア併用が成績に寄与した可能性が示唆された。

以上の結果から、現在の標準的な膀胱温存療法である三者併用療法へのハイパーサーミアの上乗せ効果に関する比較試験はないものの、MIBC に対する温存療法として放射線治療が行われる場合には、ハイパーサーミア併用が有効であることが示唆される。

#### 明日への提言

ハイパーサーミアを併用した場合のデメリットとしてハイパーサーミアに伴う有害事象や治療に要する時間的な負担が考えられる。有害事象としては、膀胱痙縮、疼痛、排尿障害、頻尿、血尿などがハイパーサーミア併用群と非併用群に共通の有害事象として報告されている[1-6,11-13]。重篤な有害事象の発生は稀であり、有害事象の頻度はハイパーサーミア併用群と非併用群で同程度であるとの報告が多いが、ハイパーサーミア併用群で増加する可能性も示唆され、Arendsらは排尿症状をスコア化して有害事象の解析を行い、ハイパーサーミア併用群で有意にスコアの悪化を認めたと報告している[2]。また、Masunagaらは放射線治療単独群とハイパーサーミア併用群で比較して、ハイパーサーミア併用群にのみ疼痛を認めたとの報告をしている[12]。

本章ではランダム化比較試験を中心にハイパーサーミア療法の効果について検討したが、最新の標準治療との併用によるエビデンスは十分とは言えない。TanらのNMIBC初回治療後の再発症例に対する、マイトマイシン C とハイパーサーミア併用群と BCG 等の膀胱内薬物療法単独群のランダム化比較試験では[6]、現在の標準治療である BCG 単独群がマイトマイシン C とハイパーサーミア併用群より良好な成績である可能性が示されており、安易にハイパーサーミア併用を標準治療の代わりに行う事の危険性を示唆している。

NMIBC に対する BCG との併用や、MIBC に対する三者併用療法との併用での質の高い臨床試験を実施して、ハイパーサーミア併用の効果を明らかにすると同時に、その効果がハイパーサーミアに関連する有害事象や時間的な不利益を上回る事を示すことが求められている。

Table 1 膀胱癌に対するハイパーサーミア併用療法の治療効果

報告者 (年)	研究法	N	病期	Control	HT	Control 群 治療効果	HT 併用群 治療効果
Ba M 2017 (1)	RCT	53	NMIBC	膀胱療法 (MMC)	1 回/週×3 回	再発率 28.0%	再発率 10.7% (p=0.02)
Arends TJ 2016 (2)	RCT	190	NMIBC	膀胱療法 (BCG)	初回; 1 回/週×6 回 維持: 6 週毎×6 回	2y-PFS 64.8%	2y-PFS 81.8% (p=0.02)
Colombo R 2010 (3)	RCT	83	NMIBC	膀胱療法 (MMC)	1 回/週×8 回	10y-PFS 14.6%	10y-PFS 52.8% (p<0.001)
Tan WS 2019 (6)	RCT	104	NMIBC (再発)	膀胱療法 (BCG, MMC, EMDA MMC)	初回: 1 回/週 維持: 6-8 週毎と 1- 2 年	2y-PFS 約 50%	2y-PFS 約 25% (P=0.01)
van der Zee J 2000 (11)	RCT	101	MIBC	RT 単独	1 回/週×5 回	CR 率 25/49 (51%)	CR 率 38/52 (73%) (P=0.01)
Masunaga SI 1994 (12)	Prospective Phase I/II	49	MIBC	RT 単独	2 回/週×2 回	CR 率 33%	CR 率 44-67%*
Datta NR 2016 (13)	Retrospective	20	MIBC	TMT (同一施 設の HT 併用 前と比較)	1 回/週×6-7 回	3y-LC 63%	3y-LC 81% (p=0.036)

RCT: ランダム化比較試験, NMIBC: 筋層非浸潤性膀胱癌, MIBC: 筋層浸潤性膀胱癌,

膀胱療法: 膀胱内薬物注入療法, EMDA MMC: マイトマイシン C の電気薬物投与

TMT: 3 者併用膀胱温存療法, HT: ハイパーサーミア,

PFS: 無増悪生存, CR 率: 完全奏効率, LC: 局所制御,

\*平均膀胱内温度 41.5 度未満で 44%、41.5 度以上で 67%

## 引用文献

1. Ba M, Cui S, Wang B, et al. Bladder intracavitary hyperthermic perfusion chemotherapy for the prevention of recurrence of non-muscle invasive bladder cancer after transurethral resection. *Oncol Rep.* 2017 May;37(5):2761-2770.
2. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2016 Jun;69(6):1046-52.
3. Colombo R, Salonia A, Leib Z, et al. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int.* 2010 Mar;107(6):912-8.
4. Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003 Dec 1;21(23):4270-6.
5. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, et al. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol.* 1996 Apr;155(4):1227-32.
6. Tan WS, Panchal A, Buckley L, et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol.* 2019 Jan;75(1):63-71. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.005. Epub 2018 Sep 28.
7. Longo TA, Gopalakrishna A, Tsivian M, et al. A systematic review of regional hyperthermia therapy in bladder cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016 Jun;32(4):381-9.
8. Gore JL, Litwin MS, Lai Y, et al. Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 802-11.
9. 膀胱癌診療ガイドライン 2019年版,  
[https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/39\\_bladder\\_cancer\\_2019.pdf](https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/39_bladder_cancer_2019.pdf)
10. NCCN Guidelines, [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
11. van der Zee J, González González D, et al. Comparison of radiotherapy alone

with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet. 2000; 355: 1119-25.

12. Masunaga SI, Hiraoka M, Akuta K, et al. Phase I/II trial of preoperative thermoradiotherapy in the treatment of urinary bladder cancer. Int J Hyperthermia. 1994; 10: 31-40.
13. Datta NR, Eberle B, Puric E, et al. Is hyperthermia combined with radiotherapy adequate in elderly patients with muscle-invasive bladder cancers? Thermo-radiobiological implications from an audit of initial results. Int J Hyperthermia. 2016 Jun;32(4):390-7. doi: 10.3109/02656736.2015.1132340. Epub 2016 Jan 22.

## CQ 8 子宮頸癌に対してハイパーサーミアは推奨されるか？

### 推奨文

局所進行子宮頸癌に対する放射線治療において、ハイパーサーミアの併用は治療効果の改善が期待でき考慮する。

[エビデンスの強さ：C（弱）、弱く推奨]

局所進行子宮頸癌に対する同時化学放射線療法において、治療効果の改善が期待できハイパーサーミアの併用を提案する。

[エビデンスの強さ：C（弱）、弱く推奨]

### 解説

子宮頸癌の治療はI、IB1、IB2、IIA1期の一部などの早期症例に対しては手術の対象となり、局所進行期症例に対する初期治療としては同時化学放射線療法が推奨されている[1]。

局所進行子宮頸癌に対する同時化学放射線療法の有用性に関して、1999年～2000年代初頭に放射線治療とシスプラチンを用いた同時化学放射線療法の大規模ランダム化比較試験が報告された[2～6]。これらの無作為臨床試験を含むメタアナリシスでは、同時化学放射線療法により無増悪生存率、全生存率が有意に改善され、局所再発率、遠隔転移再発率が低下することが示された[7]。これらの結果から、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドラインではIB3期からIVA期症例に対する初期治療としてはシスプラチンを用いた同時化学放射線療法が第一選択の治療であるという見解で合意している[1]。また、本邦の子宮頸癌ガイドラインでもシスプラチンを含むレジメンでの同時化学放射線療法は局所進行子宮頸癌に対する標準治療の一つとして推奨している(グレードB)[8]。しかし、複数のレビューやメタアナリシスでは、同時化学放射線療法はIA～IIA期で5年全生存率を10%改善し、IIB期で7%、III～IV期で3%改善したことから、II期以下の症例に適していると結論している[9, 10]。III～IVA期に対しては同時化学放射線療法だけではまだ十分な効果が得られていないので、さらなる治療法の開発が必要である。

放射線治療単独群とハイパーサーミア併用群について6つのランダム化比較試験が報告された (Table 1) [11-16]。このランダム化比較試験のうち、5つは深部誘導加温装置を用

い[11-15]、1つは膣内局所加温装置 (intra-vaginal electrode) を用いたハイパーサーミアを施行した[16]。対象の74%がIII B期であったにもかかわらず、Cochrane レビューでは、ハイパーサーミア併用群が放射線治療単独群よりも完全奏効率と全生存率において有意に良好な結果が得られた。すなわち、ハイパーサーミアを併用することによって、非完全奏功になるリスクは放射線治療単独の0.56倍、局所再発をするリスクは0.48倍、全生存率を悪化させるリスクは0.67倍で、進行した腫瘍に対してハイパーサーミアの有効性を示した[17]。メタアナリシスでは、ハイパーサーミアを併用することで放射線治療単独に比べて完全奏効率は有意に22%高く、長期の局所制御率も有意に23%高かったと報告している[18]。注目すべきはこれらのレビューとメタアナリシスともにハイパーサーミアの併用で急性期、晩期有害事象の増加を認めなかったことである。したがって、放射線治療にハイパーサーミア併用療法は完全奏効率と全生存率を向上させる有効で安全な治療法であると考えられる。しかし、Vasanthanらは、II B期以上の症例を対象に放射線治療群と放射線治療+膣内局所加温装置を用いたハイパーサーミア群の無作為臨床試験を施行し、全生存率と骨盤内制御率に有意差を認めなかった[16]。この研究は膣内局所加温装置を用いたことにより、膣内の電極が腫瘍容積を加熱するのに限られ、腫瘍の膣内の表面で加温することはできるが、温度は腫瘍の周辺で速く減弱し、腫瘍全体には不十分な加温であったと考えられる。したがって、浸潤が強度である局所進行子宮頸癌に対して、子宮頸部腫瘍を含む骨盤部全体を加温する深部誘導加温が適している可能性がある。

Lutgensらは、III期以上の局所進行子宮頸癌に対してシスプラチンを用いた同時化学放射線療法群と放射線治療+ハイパーサーミア群の多施設ランダム化比較試験 (RADCHOC study) を計画した[19]。追跡期間の中央値7.1年の時点で、同時化学放射線療法群43例と放射線治療+ハイパーサーミア群44例に対して中間解析を行った。局所制御率はそれぞれ78%、80%で、5年全生存率はともに69%で有意差を認めなかった。そしてグレード3以上の晩期有害事象に有意差がなかった。彼らは、同時化学放射線療法および放射線治療+ハイパーサーミアについて同等の結果を示唆しているとして登録予定をしていた症例数の25%で試験を終了した。この試験の結果から、III期以上の局所進行子宮頸癌に対して放射線治療+ハイパーサーミアは同時化学放射線療法と同等の治療効果を得る可能性があることを示唆した。

同時化学放射線療法群と同時化学放射線療法+ハイパーサーミア併用群について、第I / II相臨床試験 [20]と、多施設ランダム化比較試験 [21]、単施設ランダム化比較試験 [22]がある (Table 2)。Westermannらは、2005年に第I / II相試験で同時化学放射線療法+ハイパーサーミア併用療法の治療結果を初めて報告した [20]。そして、2012年には同じ症例の長期の生存率を報告し [23]、完全奏効率、5年全生存率、5年無再発生存率は90%、66.1%、57.5%であった。2016年に報告された101例 (III~IV期73.3%) の多施設前向き第III相試験では、同時化学放射線療法+ハイパーサーミア群の完全奏効率、5年全生存率、5年無病生存率が88%、77.8%、70.8%であったのに対して、同時化学放射線

療法群は 77.6%、64.8%、60.6%であったので、同時化学放射線療法+ハイパーサーミア群の治療効果は良好であった。2 群間の全生存率には有意差を認めなかったのは症例数が少ないことが原因であると考えられた [21]。この研究対象症例において、温熱パラメータと完全奏効率、局所制御生存率、無再発生存率との有意な相関を報告し、良好な腫瘍温度上昇による治療成績の改善を示唆している [24]。2020 年に報告された同時化学放射線療法群 (191 例) と同時化学放射線療法+ハイパーサーミア群(182 例)の計 373 例 (Ⅲ期 38.4%) について単施設前向きランダム化比較試験の結果では、5 年全生存率は同時化学放射線療法群で 72.3%であったのに対して、同時化学放射線療法+ハイパーサーミア群では 81.9%で有意に良好であった( $P=0.04$ ) [22]。いずれの臨床試験[21, 22]でも、同時化学放射線療法にハイパーサーミアを併用することで急性期、晩期有害事象の増加を認めなかった。

Datta らは、局所進行子宮頸癌に対してネットワークメタアナリシスの手法を用いて手術を除外した治療法について、無作為臨床試験を施行した放射線治療単独、同時化学放射線療法、放射線治療+ハイパーサーミア、同時化学放射線療法+ハイパーサーミアを含む 13 の治療方法の効果と有害事象を解析した。その結果、放射線治療+ハイパーサーミア、同時化学放射線療法+ハイパーサーミア、同時化学放射線療法が有効な治療法であるとし、ハイパーサーミアの有用性を示した[25]。これらの臨床試験とメタアナリシスの結果から、局所進行子宮頸癌に対する同時化学放射線療法+ハイパーサーミア併用療法は有望な治療法になりうると考えられるが、ランダム化比較試験数が少なく今後の研究が待たれる。

## 明日への提言

子宮頸癌に対する手術や同時化学放射線療法の治療法の確立により、I～II期では 80%の症例で治癒が得られるようになってきているが、Ⅲ期は 60%であり[1]、進行症例では追加治療が必要となる。

局所進行子宮頸癌に対する放射線治療とハイパーサーミアの併用は、ランダム化比較試験に基づく高いエビデンスを示し、局所効果と生存率の改善が認められているが、20 年前の報告が多いことからエビデンスの強さを C とした。ハイパーサーミアと同時化学放射線療法の併用は有望な治療効果を示したが、ランダム化比較試験がまだ 2 編と少ない点からエビデンスの強さを C とした。今後、多施設ランダム化比較試験での検証が期待される。

ハイパーサーミアのエビデンスを構築するには多くの解決すべき課題がある。ハイパーサーミアは本邦において保険診療として認められているが、機器設置施設がまだ少なく、婦人科医師を含めた他科の医師のほか、国民の認知度も低いのが現状であり、今後ハイパーサーミアの有用性の普及に努める必要がある。

Table 1.子宮頸癌に対する放射線治療とハイパーサーミアの併用治療の報告

著者	研究法	症例数	病期	治療群	CR 率	全生存率	骨盤内制御率	無増悪生存率
Harima <sup>11</sup>	RCT	40 例	IIIB 40 例	RT 群	50%	48% (3 年)	49% (3 年)	45% (3 年)
				RT+HT 群	80%*	58% (3 年)	80% (3 年)*	64% (3 年)
van der Zee <sup>12</sup>	RCT	114 例	IIIB 22 例 III 81 例 IV 11 例	RT 群	57%	27% (3 年)	41% (3 年)	-
				RT+HT 群	83%*	51% (3 年)*	61% (3 年)	-
Datta <sup>13</sup>	RCT	64 例	IIIB 64 例	RT 群	58%	73% (2 年)	46% (2 年)	27% (2 年)
				RT+HT 群	74%	81% (2 年)	67% (2 年)	59% (2 年)*
Sharma <sup>14</sup>	RCT	50 例	II 7 例 IIIB 43 例	RT 群	-	-	50% (1.5 年)	-
				RT+HT 群			70% (1.5 年)	
Chen <sup>15</sup>	RCT	120 例	IIIB 28 例 IIIB 92 例	RT 群	48%	-	-	-
				RT+HT 群	72%*			
Vasanthan <sup>16</sup>	RCT	110 例	IIIB 56 例 III 51 例 IV 3 例	RT 群	-	73% (3 年)	80% (3 年)	-
				RT+HT 群		73% (3 年)	70% (3 年)	

CR=腫瘍完全消失; RCT=ランダム化比較試験; RT=放射線単独療法; HT=ハイパーサーミア; \*p<0.05

Table 2.子宮頸癌に対する同時化学放射線療法とハイパーサーミアの併用治療の報告

著者	研究法	症例数	病期	治療群	CR 率	全生存率	骨盤内制御率	無増悪生存率
Westermann <sup>20</sup>	Phase I/II	65 例 (多施設)	II 42 例 III 21 例 IV 2 例	RT+HT	90%	66.1% (5 年)	-	57.5% (5 年)



Harima <sup>21</sup>	RCT	101 例	II 27 例	CRT 群	77.6%	64.8% (5 年)	71.0% (5 年)	60.6% (5 年)
		(多施設)	III 66 例	CRT+HT 群	88.8%	77.8% (5 年)	80.1% (5 年)	70.8% (5 年)
			IV 8 例					

Wang <sup>22</sup>	RCT	373 例	I 7 例	CRT 群	-	72.3% (5 年)	82.7% (5 年)	-
		(単施設)	II 230 例	CRT+HT 群		81.9%(5 年)*	86.8% (5 年)	
			III 127 例					
			IV 9 例					

CR=腫瘍完全消失; RCT=ランダム化比較試験; CRT=同時化学放射線療法; HT=ハイパーサーミア;

\*p<0.05

## 引用文献

1. NCCN ガイドライン <https://www.nccn.org/patients/guidelins/content/PDF/cervical-patient-guideline.pdf>
2. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1137-43.
3. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL III, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy for bulky Stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 1999;340:1154-61.
4. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in Stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1999;17:1339-48.

5. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
6. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002;20:966-72.
7. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:781-6.
8. 子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年度版 日本婦人科腫瘍学会編 金原出版
9. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:5802.
10. Green JA, Kirwan JJ, Tierney J, Vale CL, Symonds PR, Fresco LL, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20(3):CD002225.
11. Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko VV, Tanaka Y, Sawada S. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia* 2001;17:97-105.
12. van Der Zee J, González D, van Rhoon GC, van Dijk JDP, van Putten WLJ, Hart AAM. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2000; 355:1119-25.
13. Datta NR, Bose AK, Kapoor HK. Thermoradiotherapy in the management of carcinoma of the cervix (IIIB): a controlled clinical study. *Ind Med Gaz* 1987; 121:68-71.
14. Sharma S, Singhal S, Sandhu AP, Ghoshal S, Gupta BD, Yadav NS. Local thermo-radiotherapy in carcinoma cervix: improved local control versus increased incidence of distant metastasis. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991; 17:5-12.
15. Chen HW, Jun-Jie F, Wei L. A randomized trial of hyperthermia-radiochemotherapy for uterine cervix cancer. *Chin J Clin Oncol* 1997;24:249-51.
16. Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, Zhi-Fan Z, Yu-Bin Z, Oliynychenko P, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: A multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:145-53.

17. Lutgens L, van Der Zee J, Pijls-Johannesma M, De Haas-Kock DF, Buijsen J, Mastrigt GA, et al. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervix carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;17(3):CD006377
18. Datta NR, Rogers S, Klingbiel D, Gómez S, Puric E, Bodis S. Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses. *Int J Hyperthermia* 2016;32:809-21.
19. Lutgens LC, Koper PC, Jobsen JJ, van der Steen-Banasik EM, Creutzberg CL, van den Berg HA, et al. Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: results of the randomized RADCHOC trial. *Radiother Oncol* 2016;120:378-82.
20. Westermann AM, Jones EL, Schem BC, van der Steen-Banasik EM, Koper P, Mella O, et al. First results of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of patients with stage IIB, III, and IVA cervical carcinoma. *Cancer* 2005;104:763-70.
21. Harima Y, Ohguri T, Imada H, Sakurai H, Ohno T, Hiraki Y, et al. A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 2016;32:801-8.
22. Wang Y, Hong W, Che S, Zhang Y, Meng D, Shi F, et al. Outcomes for hyperthermia combined with concurrent radiochemotherapy for patients with cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107:499-511.
23. Westermann A, Mella O, van Der Zee J, Jones EL, van Der Steen-Banasik E, Koper P, et al. Long-term survival data of triple modality treatment of stage IIB-III-IVA cervical cancer with the combination of radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia - an update. *Int J Hyperthermia* 2012;28:549-53.
24. Ohguri T, Harima Y, Imada H, Sakurai H, Ohno T, Hiraki Y, et al. Relationships between thermal dose parameters and the efficacy of definitive chemoradiotherapy plus regional hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer: data from a multicentre randomised clinical trial. *Int J Hyperthermia* 2018;34:461-8.
25. Datta NR, Stutz E, Gomez S, Bodis S. Efficacy and safety evaluation of the various therapeutic options in locally advanced cervix cancer: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103:411-37.

パブリック コメント用 未確定文書

**CQ 9** 悪性黒色腫に対して放射線治療とハイパーサーミアの併用療法は推奨されるか？

### 推奨文

再発・転移性悪性黒色腫の体表病変に対して、メラノーマ診療ガイドラインに準拠した標準治療を提案、検討した上であれば、放射線治療とハイパーサーミアの併用は局所効果の改善が期待でき提案しても良い。

[エビデンスの強さ：C (弱)、弱く推奨]

### 解説

本邦のメラノーマ診療ガイドライン(日本皮膚科学会)や National Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドラインでは、放射線治療が悪性黒色腫の治療で行われる機会は限定的である[1,2]。分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場後、手術不能病変に対する放射線治療の役割に関する新たな知見の集積が求められている[3]。現在のメラノーマ診療ガイドラインに示されている悪性黒色腫に対する放射線治療の役割は、領域リンパ節郭清後の不完全切除例など高リスク例に対する術後放射線治療と切除不能な再発・遠隔転移病巣に対する緩和的な放射線治療が主なものである[1,2]。

悪性黒色腫は以前より放射線感受性が低いと考えられてきていたが、後者の再発・遠隔転移病巣に対する緩和的放射線治療により疼痛などの症状緩和が約半数の症例で得られることが報告されている[3-7]。多数症例を対象とした後ろ向き研究では、悪性黒色腫の再発・遠隔転移病巣に対する緩和的放射線治療による完全奏効率は34%に達し、また総線量が高いほど良好な完全奏効率が得られている[7]。悪性黒色腫の腫瘍縮小効果に関して放射線照射スケジュールに関するランダム化比較試験が行われている[5]。32Gy/4分割(1回8Gy、21日間投与)群の局所完全奏効率は24%、50Gy/20分割(1回2.5Gy、26-28日間投与)群の完全奏効率は23%と両群間で有意差を認めていない。しかし、腫瘍径が5cm以上の症例群の完全奏効率は、32Gy/4分割群で17%、50Gy/20分割群で19%であった。腫瘍径が5cm未満であった症例群の完全奏効率は33%、29%(32Gy/4分割群、50Gy/20分割群)であり、腫瘍径により有効性に差異があることが示唆された[5]。

悪性黒色腫の再発・遠隔転移病巣に対する放射線治療に関して、ハイパーサーミアの併用を評価した古いランダム化比較試験が存在する[8,9]。皮膚・皮下病巣またはリンパ節転移のある総70例(134病変)を対象に、放射線治療(24Gyまたは27Gy/3分割、8日間)に加え、放射線照射後30分以内にハイパーサーミア(43°C、60分)を併用する上乗せ効果が検討されている。ハイパーサーミアの併用により病巣ごとの完全奏効率が35%から62%に上昇し、また2年局所制御率は28%から46%に改善し、いずれも有意な上乗せ効果が示さ

れている (Table 1) [8,9]。また、腫瘍径 4cm 以上のサブグループを解析したところ、ハイパーサーミア併用群では 40%以上の完全奏効率 (治療標的病巣のみの評価) が認められている。本ランダム化比較試験のサブ解析では、加温指標であるサーマルドーズ (最高温度の 43°C等価分) が 76 分を超す症例群で治療病変の有意な局所制御率の改善が得られており、加温精度の重要性が示されている [9]。ハイパーサーミアの併用による全生存期間の延長効果は示されていない。有害事象については 73%の症例で疼痛や不快症状を生じずにハイパーサーミアを完遂することができたが、13%の症例に軽度の疼痛、8%に中等度の疼痛、6%の症例で疼痛により治療の中断または中止が必要になったと報告されている。悪性黒色腫で行われるハイパーサーミアは浅在部加温法である。同加温法に関しては、乳癌の再発・転移病変において多くの臨床実績が示されている。乳癌のランダム化比較試験を含むメタアナリシスでは、放射線治療とハイパーサーミアの併用により急性および有害事象の有意な増加を認めていない [10]。しかしながら、いずれのランダム化比較試験も年代が古く、現代の分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場前の小規模なランダム化比較試験であった点が課題としてあげられる。

以上のように、再発・転移性の悪性黒色腫に対する放射線治療においてハイパーサーミアを併用することで腫瘍縮小効果や局所制御率の改善が得られることが、1つの古いランダム化比較試験において示されている。手術療法との比較を行ったデータは報告されていない。現在の免疫チェックポイント阻害薬や分子標的治療薬を含めた集学的治療の中で、ハイパーサーミアによる放射線治療の局所効果の改善で得られる臨床的メリットは明らかでない。浅在部加温法のハイパーサーミアによる有害事象の有意な増加は報告されていない点を考慮すると、治療効果の得にくい薬物療法抵抗性・腫瘍径の大きな再発転移病巣等への緩和的放射線治療との併用が想定されうる。加温精度と腫瘍縮小効果の関連が示されており、経験のある施設での良く精度管理されたハイパーサーミアを提案しても良いとした。

## 明日への提言

悪性黒色腫の体表病変の緩和的な放射線治療において、局所効果の得られにくい腫瘍径の大きな症例・薬物療法抵抗性等へのハイパーサーミアの併用療法は、メラノーマ診療ガイドラインに準拠した標準治療を提案し、十分に検討した上であれば、提案しても良い。

近年、悪性黒色腫の全身治療においては、免疫チェックポイント阻害薬や分子標的治療薬の有効性が示され広く用いられている。温熱の免疫へ影響を示唆した基礎データは多く、今後、免疫療法との関連も含めたハイパーサーミアの更なる臨床研究における検証が望まれる [12]。

Table 1. 再発・転移性の悪性黒色腫に対する放射線治療とハイパーサーミアの併用を含む治療成績の報告

	研究法	症例数	治療	RT群	RHT群	p
Overgaard <sup>8,9</sup>	RCT	70例、 134病変	RT (総24Gy または 27Gy/3分割) ±HT	CR率: 35% 2-y LC: 28%	CR率: 62% 2-y LC: 46%	p=0.003 p=0.0056

RT= 放射線単独療法; RHT = 放射線治療+ハイパーサーミア; HT = ハイパーサーミア; CR; 完全奏効; RCT; ランダム化比較試験; LC = 局所制御

## 引用文献

1. 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会編. 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版 メラノーマ診療ガイドライン 2019. 日皮会誌 2019;129:1759-1843
2. Fort M, Guet S, Husheng S, Calitchi E, Belkacemi Y, Arome, et al. Role of radiation therapy in melanomas: Systematic review and best practice in 2016. Crit Rev Oncol Hematol 2016;99:362-75.
3. Yin G, Guo W, Huang Z, Chen X. Efficacy of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors in patients with melanoma: a systemic review and meta-analysis. Melanoma Res 2022;32:71-8.
4. Overgaard J, von der Maase H, Overgaard M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:1837-9.
5. Sause WT, Cooper JS, Rush S, Ago CT, Cosmatos D, Coughlin CT, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:429-32.
6. Corry J, Smith JG, Bishop M, Ainslie J. Nodal radiation therapy for metastatic melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:1065-9.
7. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, Urban A, Schell H, Hohenberger W, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:607-18.
8. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet 1995;345:540-3.
9. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic

malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int J Hyperthermia* 1996;12:3-20.

10. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gomez S, Bodis S. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:1073-87.

11. Couty E, Vallard A, Sotton S, Ouni S, Garcia MA, Espenel S, et al. Safety assessment of anticancer drugs in association with radiotherapy in metastatic malignant melanoma: a real-life report : Radiation/systemic drug combo in metastatic melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83:881-92.

12. Lee S, Son B, Park G, Kim H, Kang H, Jeon J, et al. Immunogenic Effect of Hyperthermia on Enhancing Radiotherapeutic Efficacy. *Int J Mol Sci* 2018;19.

## CQ 10 軟部肉腫に対してハイパーサーミアは推奨されるか？

### 推奨文

局所進行高悪性度非円形軟部肉腫に対して補助療法との併用でハイパーサーミアの実施を提案する。

[エビデンスの強さ：B (中)、弱く推奨]

### 解説

悪性軟部肉腫は、大きさと切除縁が術後の再発危険因子であり、腫瘍反応層の外で切除する広範切除が適切な手術方法とされている[1]。一方で補助療法として、化学療法に対する感受性が期待できる組織型で、5cmを超え、深部発生の高悪性度軟部腫瘍に対して、化学療法は推奨されている[1]。また、切除断端、腫瘍占拠部位、腫瘍径、悪性度などの予後因子と、副作用などを慎重に検討した上で、放射線治療も推奨されている[1]。

欧米においては、悪性軟部腫瘍に対してアンソラサイクリン系の化学療法とハイパーサーミアを併用し周術期化学療法を行うことで全生存期間・無再発生存期間が化学療法単独に対して延長することが一つのランダム化比較試験で証明されている (EORTC 62691-ESHO 95, EL-1b) [2]。この研究では周術期に計8コースのエトポシド(125mg/m<sup>2</sup>, day1,4)+イホスファミド(1500mg/m<sup>2</sup>, day1-4)+アドリアマイシン(50mg/m<sup>2</sup>)による化学療法に対してハイパーサーミア(day1 and 4)を加えることによる上乗せ効果を解析し、5年全生存率はハイパーサーミアを加えることにより、化学療法群に比べ、51.3%(95% CI, 43.7%-59.0%)から62.7%(95% CI, 55.2%-70.1%)に上昇し、無局所再発生存期間の中央値も2.4年(95% CI, 1.7-4.2年)から5.6年(95% CI, 2.9-8.7年)に延長されたことが報告され、全生存期間はHR=0.73(95% CI, 0.54-0.98)、無局所再発生存期間はHR=0.65(95% CI, 0.49-0.86)で統計学的に有意であったと報告されている[2]。

本邦ではランダム化比較試験は実施されていないが、悪性軟部肉腫の術前療法として、ハイパーサーミア併用化学放射線療法が単施設にて行われ、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍登録症例との後ろ向きケースコントロール研究がされている。この研究では手術単独群に比べ、ハイパーサーミア併用化学放射線療法は局所制御率が良好であったと報告されている。また、化学療法や放射線治療単独に対する優越性は検証されていないが、切除縁が不十分な場合でも局所再発率が低いことが報告されており、患肢温存を目指した縮小手術が可能であることが示唆されている。一方で創傷治癒遅延などの合併症が3割程度に生じることが問題であると報告され、合併症への対応に十分留意する必要がある[3-5]。また、海外の後ろ向き単施設ケースコントロール研究では、化学療法に対する上乗せ効果として、放射線治療(50.4Gy)とハイパーサーミア(2回/週, 計8-12回)を比較したところ、全生



存期間・局所制御率が同等であったことが報告され、創傷治癒や再入院率がハイパーサーミア群で有意に低かったことが報告されている[6]。

また海外では温熱患肢還流療法が手術不能な局所進行性の悪性軟部肉腫に対して行われ[7]、Marco らは 47%で病理学的完全奏功が得られ、77%で四肢切断を回避できたことを報告している[8]。

以上のように、海外では一つのランダム化比較試験でハイパーサーミアの有用性が証明されているが、本邦では実施可能な施設が少なく、治療プロトコールも異なることから、本邦での推奨度は弱く推奨とし、十分に治療経験を持った医師が診療にあたる必要があると考えられる。

### 明日への提言

化学療法・放射線治療とハイパーサーミアの併用治療は増感作用を介して相乗効果として働くことが多くの基礎実験において示されている。このため補助療法と併用することで、術前に強い抗腫瘍効果を得ることにより局所制御率を上昇させ、全生存期間の延長を期待することができる。しかしながら軟部肉腫に対してハイパーサーミアが実施可能な施設は本邦では限られており、国際共同研究による高いエビデンス構築が望まれる。

### 引用文献

1. 軟部腫瘍診療ガイドライン 2020. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会/軟部腫瘍診療ガイドライン策定委員会.
2. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wessalowski R, Reichardt P, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Apr 1;4(4):483-492. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4996.
3. Aiba H, Yamada S, Mizutani J, Yamamoto N, Okamoto H, et al. Clinical outcomes of radio-hyperthermo-chemotherapy for soft tissue sarcoma compared to a soft tissue sarcoma registry in Japan: a retrospective matched-pair cohort study. *Cancer Med.* 2018 Apr;7(4):1560-1571. doi: 10.1002/cam4.1366.
4. Aiba H, Yamada S, Mizutani J, Yamamoto N, Okamoto H, et al. Preoperative evaluation of the efficacy of radio-hyperthermo-chemotherapy for soft tissue sarcoma in a case series. *PLoS One.* 2018 Apr 16;13(4):e0195289. doi: 10.1371/journal.pone.0195289. eCollection 2018.
5. Aiba H, Yamada S, Mizutani J, Yamamoto N, Okamoto H, et al. Efficacy of radio-hyperthermo-chemotherapy as salvage therapy for recurrent or residual malignant soft tissue tumors. *Int J Hyperthermia.* 2018;35(1):658-666. doi:

10.1080/02656736.2018.1518545. Epub 2018 Oct 8.

6. Zschaec S Wust P, Melcher I, Nadobny J, Rau D, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus radiation versus chemotherapy plus regional hyperthermia in high-grade soft tissue sarcomas: a retrospective comparison. *Int J Hyperthermia*. 2018;35(1):1-9. doi: 10.1080/02656736.2018.1498137. Epub 2018 Oct 9.

7. Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, Heidelberger C, Johnson RO, et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. *Biochemical and clinical studies*. *Cancer*. 1967 Sep;20(9):1351-81.

8. Rastrelli M, Campana LG, Valpione S, Tropea S, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced limb soft tissue sarcoma: A 24-year single-centre experience. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(2):165-72. doi: 10.3109/02656736.2015.1101170. Epub 2015 Nov 25.

9. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, et al. Neoadjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*. 2010 Jun;11(6):561-70. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70071-1.

	研究方法	症例数	対象	治療法	Response	HR
Issele, et al[2, 9].	RCT	341	FNCLCC grade 2-3, 限局性悪性軟部腫瘍, 深部発生, 5cm 以上	EIA vs EIA+ハイパーサーミア <sup>*1</sup>	画像評価: Overall response: 28.8% (EIA+ハイパーサーミア) vs 12.7% (EIA)	OS: 0.73 (95% CI: 0.54-0.98, p=0.04) L-PFS: 0.65 (95% CI: 0.49-0.86, p=0.002)
Aiba, et al[4].	Case-control (matched-pair control)	60	FNCLCC grade 2-3, 限局性悪性軟部腫瘍, 初回手術例	RHC vs 術前療法なし	病理学的な壊死率: 100%, 15%; 90-99%, 30% (RHCの20例のみ解析)[5]	OS: 1.26 (95% CI: 0.61-2.63, p=0.532) LC: 4.82 (95% CI: 1.10-21.19, p=0.037)
Zschaeck, et al. [6]	Case-control	61	FNCLCC grade 2-3, 限局性悪性軟部腫瘍, 深部発生, 5cm 以上	AI + 放射線治療 vs AI + ハイパーサーミア	画像評価: Overall response: 48.4% AI+ハイパーサーミア) vs 39.3% (AI+放射線治療)	OS/LC:有意差なし。

AI: アドリアマイシン+イフォスファミド, CI: 信頼区間, EIA: エトポシド+イフォスファミド+アドリアマイシン, FNCLCC: French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer system, LC: 局所制御率, L-PFS: 無局所増悪生存期間, OS: 全生存期間, RHC: 温熱併用放射線化学療法 (シスプラチン・ピラルビシン交代化学療法+放射線併用ハイパーサーミア),

\*1 放射線照射の有無・手術方法は best practice と記載されている。

## CQ 11 腹膜播種に対してハイパーサーミアは推奨されるか？

### 推奨文

大腸癌腹膜播種に対して可能な限りの減量手術と腹腔内温熱化学療法との併用療法は限られた症例で完全切除が得られる場合に行うことを提案する。

[エビデンスの強さ：B (中)、弱く推奨]

腹膜偽粘液腫に対して可能な限りの減量手術と腹腔内温熱化学療法との併用療法は組織型や peritoneal cancer index にかかわらず行うことを考慮する。ただし、十分な経験を有する施設では行うことを提案する。

[エビデンスの強さ：C (弱)、弱く推奨]

### 解説

多くの癌種において腹膜播種に対する標準治療は全身化学療法である。腹膜播種は、他部位の転移に比較して細胞障害性抗癌剤の感受性が低く予後不良と考えられてきた[1]。近年、可能な限りの減量手術と腹腔内温熱化学療法を組み合わせた治療法 (CRS+HIPEC) が世界的に広く行われるようになり、これまでの治療法より良好な長期予後が報告されている[2]。この治療の要点は、外科切除によって播種病変を最小限に減量した後、残存病変に対して術中に腹腔内化学療法を行うことによって根治あるいは予後延長を目指すことである[3]。ハイパーサーミアは、腹腔内化学療法を行う際に灌流液を 41~43°C に加温して抗腫瘍効果を高める目的で用いられる。

広範囲な播種に対して肉眼的完全切除を系統的に行うために、Sugarbaker によって提唱された peritonectomy procedures が行われる。術後の合併症や死亡率の頻度は切除部位や切除範囲によって異なるが、それぞれ 28.8 %、2.9 % と報告されている[4]。肉眼的完全切除を安全かつ確実に行うためには学習曲線があり、十分な経験が必要である[5]。従って、CRS+HIPEC についても国内外のガイドラインで共通に指摘されていることとして、経験のある施設において行う必要があるとされている。我が国においては、保険診療として認められていないため CRS+HIPEC を行う施設は限られている。逆説的であるが、その限られた施設では十分な熟練度となっていることが推察される。一方、普及が進みつつある海外では、肝切除、食道切除、膵頭十二指腸切除などの高侵襲手術と比較して CRS+HIPEC の術後合併症・死亡率は同等であったと報告されている[6]。

腹膜播種の腫瘍量と肉眼的完全切除の程度を量的に評価するために、peritoneal cancer index (PCI) と completeness of cytoreduction score (CC) が用いられる[7]。CRS+HIPEC は

多くの癌腫で行われているが、ここでは、代表的な大腸癌、腹膜偽粘液腫について述べる。卵巣癌、胃癌、腹膜中皮腫など他の癌腫でも多くの報告があり、特に卵巣癌においては手術のみの場合に比べて無再発生存期間および全生存期間が延長したという報告から NCCN ガイドラインに掲載されているほか、腹膜中皮腫でも海外のガイドラインで推奨されている [8-10]。

#### 1) 大腸癌腹膜播種

多くの比較試験、観察研究の結果を踏まえて、海外のガイドラインで CRS+HIPEC が記載されるようになった。欧州臨床腫瘍学会ガイドライン (2016 年) や NCCN ガイドライン (2019 年) で、経験のある施設において完全切除が期待できる限られた腹膜播種症例で CRS+HIPEC を考慮できると記載されている [11,12]。我が国の大腸癌ガイドライン (2019 年) では、「限局性播種 (P1, P2) に対して、過大侵襲とならない切除であれば、原発巣と同時に腹膜播種を切除することを強く推奨する」と切除の有用性が示されているが、CRS+HIPEC については「本邦においてはほとんど治療実績を有しない療法であるため、一般の医療機関で実施できるものではない」と記載されている [13]。

CRS+HIPEC の有効性を検証した唯一のランダム化比較試験である、Verwaal らの論文では、CRS+HIPEC と術後化学療法、化学療法のみ生存期間中央値はそれぞれ 22.3 カ月、12.6 カ月と有意差を認めた [14]。大腸癌腹膜播種に対する CRS+HIPEC で最も強い予後因子は完全切除と PCI である。Chua らによるメタアナリシスでは、CRS+HIPEC を行っても完全切除が得られなければ、むしろ姑息切除と全身化学療法に劣る結果が示された [15]。Goéré らは、PCI>17 の症例は完全切除が得られても非治癒切除と全生存率が変わらないことから、CRS+HIPEC の適応から除外したほうがよいと報告している [16]。Faron らは、PCI と全生存率が線的な関連があり、最もよい適応は PCI<12 であることを示した [17]。我が国においても、Yonemura らが腹膜播種に対して CRS+HIPEC を施行した 291 例のうち、CC-0 が達成できた 69 例では全生存期間 3.1 年と極めて良好な長期成績が得られていることを報告している [18]。

PRODIGE 7 は、大腸癌腹膜播種治療における HIPEC 単独の効果を検証した初めての RCT である [19]。大腸癌腹膜播種に対して CRS を行い CC-0/1 が得られた 267 症例を、HIPEC を行う群と行わない群に無作為に割り付け、HIPEC はオキサリプラチンが用いられた。HIPEC 群、non-HIPEC 群の全生存期間はそれぞれ 41.7 カ月、41.2 カ月と差を認めなかったが、サブグループ解析で PCI=11-15 の症例において HIPEC 群で生存期間が長かった。この試験に対して、1) 組織型を選択していない、2) PCI>17 症例を含める、3) 生物学的特性 (RAS/BRAF) を考慮していない、4) HIPEC の方法 (薬剤、時間、温度) が適切でない、などの理由から、大腸癌に対する HIPEC の評価はまだ定まっていない。しかし、同様に、再発高危険群に対して予防的な HIPEC や HIPEC を含む second-look surgery の予後改善効果を検証した COLOPEC 試験、PROPHYLOCHIP 試験はいずれも有効性を

示すことができなかつた[20,21]。これらの結果は、PCIが0または低い大腸癌腹膜播種に対してHIPECは有効性が低いことを示唆している。

## 2) 腹膜偽粘液腫

腹膜偽粘液腫に対する治療は、症状緩和目的の減量手術 (debulking surgery) が主であったが、SugarbakerがCRS+HIPECの適応を提唱して以来、この治療法が専門施設で根治的治療として広く行われるようになった。低悪性度の腹膜偽粘液腫であれば Debulking surgery だけでも10年生存率70%と報告されているが、90%以上が2-3年以内に再発し、再切除を繰り返すたびに徐々に切除は困難となる [22]。Sugarbakerはこれら2つの治療法の長期予後と比較して、20年生存率が debulking surgery で0%であったのに対してCRS+HIPECで70%であったと報告している[23]。Chuaらが16の専門施設における2298例のデータを集計した結果では、全生存期間196カ月、無再発生存期間98カ月と優れた成績が示され、術後合併症、関連死亡はそれぞれ22%、2%に見られた[24]。HIPECは2050例で行われ、HIPECは無再発生存の独立した予後因子であった。LevineらによるマイトマイシンCとオキサリプラチンを比較したランダム化比較試験では、全生存率、有害事象とも差がなかつた (Table 2) [25]。

腹膜偽粘液腫でも完全切除の有無は最も強い予後因子である。しかし、大腸癌とは異なり、不完全切除でも症状緩和や予後延長に有効である[26]。また、組織型やPCIは完全切除の予測因子であるが、高悪性度でPCIが高い症例でも適応から除外されない[27]。

腹膜偽粘液腫はまれな疾患であるため、文献のエビデンスレベルは低い。しかし、Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) や Society of Surgical Oncology (SSO) など海外の学会のガイドラインでは、CRS+HIPECは第一に選択されるべき治療法として推奨されている[28, 29]。

## 付記

2018年、van Drielらは、卵巣癌III期症例245例を、術前化学療法後CRSを行い完全切除が得られた時点で、シスプラチンを用いてHIPECを行う群と行わない群に割り付けて予後と比較した[8]。無再発生存期間はHIPEC群で14.2カ月、non-HIPEC群で10.7カ月と有意差を認め、有害事象は同等であった。

## 明日への提言

我が国においては、CRS+HIPECが保険診療として認められていないため、実施している施設では十分な熟練度となっていることが推察される。今後、保険収載された際は十分なトレーニングを受けられる体制の構築が、導入施設でも、また教育機関としての本学会の一つの課題である。

Table 1. 大腸癌腹膜播種に対するCRS+HIPECの報告

著者	研究法	治療法	HIPECレジメ	症例数	評価項目と結果
Verwaal <sup>14</sup>	RCT	CRS+HIPEC+SC vs. SC	MMC 17.5mg/m <sup>2</sup> + 8.8mg/m <sup>2</sup> 90分 (30分毎に追加)	105	median OS: 22.3 mos vs. 12.6 mos (HR=0.55) mortality: 8% (CRS+HIPEC群)
Quénet <sup>19</sup>	RCT	CRS+HIPEC vs. CRS	L-OHP 460mg/m <sup>2</sup> 30分 (5FU 400mg/m <sup>2</sup> + LV 20mg/m <sup>2</sup> iv)	265	OS: 54% vs. 38% (2-y) median OS: 41.7 mos vs. 41.2 mos median RFS: 13.1 mos vs. 11.1 mos morbidity: 24.1% vs. 13.6%
Glockzin <sup>30</sup>	Phase II	perioperative SC with C-mab + CRS+HIPEC	L-OHP 300mg/m <sup>2</sup> , 30分 (5FU 400mg/m <sup>2</sup> + LV 20mg/m <sup>2</sup> iv)	26	median RFS: 14.9 mos, OS: 23 mos morbidity (grade 3/4): 44%
Elias <sup>31</sup>	Retro	CRS+HIPEC+SC vs. SC	L-OHP 460mg/m <sup>2</sup> , 30分 (5FU 400mg/m <sup>2</sup> + LV 20mg/m <sup>2</sup> iv)	96	OS: 81% vs. 65% (2-y), 51% vs. 13% (5-y) median OS: 62.7 mos vs. 23.9 mos
Franco <sup>32</sup>	Retro	CRS+HIPEC+SC vs. SC	MMC 30mg, 60分 + 10mg, 40分	105	median OS: 34.7 mos vs. 16.8 mos 予後因子: CRS+HIPEC, LM
Prada-Villaverde <sup>33</sup>	Retro	CRS+HIPEC MMC vs. L-OHP	記載なし	547	median OS: 32.6 mos vs. 32.7 mos PSDSS 1/2: 54.3 mos vs. 28.2 mos (p=0.012) PSDSS 3/4: 19.4 mos vs. 30.4 mos
van Eden <sup>34</sup>	Retro	CRS+HIPEC MMC vs. L-OHP	MMC 35mg/m <sup>2</sup> , 90分 L-OHP 460mg/m <sup>2</sup> , 30分 (5FU 400mg/m <sup>2</sup> + LV 20mg/m <sup>2</sup> iv)	177	median RFS: 12.5 mos vs. 13.1 mos morbidity: 44.2% vs. 43.8%
Glehen <sup>35</sup>	Retro	CRS+HIPEC	MMC 30-50mg/m <sup>2</sup> +/- CDDP 50-100mg/m <sup>2</sup> , 60-120分 L-OHP: 360-460mg/m <sup>2</sup> +/- CPT-11 100-200mg/m <sup>2</sup> +/- 5FU iv, 30分	523	median OS: 30 mos morbidity: 34%, mortality: 4.1%
Kuijpers <sup>36</sup>	Retro	CRS+HIPEC	MMC 35mg/m <sup>2</sup> (3回分割投与), 90分	660	OS: 33 mos, RFS: 15 mos morbidity: 34%, mortality: 3%
Yonemura <sup>18</sup>	Retro	neoadjuvant SC + CRS+HIPEC	MMC 20mg/m <sup>2</sup> , 60分	291	median OS: 3.1 years (CC-0が得られた96例) morbidity: 16.5%, mortality: 1.3%

RCT: ランダム化比較試験, CRS: cytoreductive surgery, HIPEC: 腹腔内温熱化学療法, SC: 全身化学療法, EPIC: 早期術後腹腔内化学療法,

C-mab: セツキシマブ, MMC: マイトマイシンC, L-OHP: オキサリプラチン, 5FU: 5-フルオロウラシル, LV: ロイコポリン,

CDDP: シスプラチン, CPT-11: イリノテカン

OS: 全生存, RFS: 無再発生存, LM: 肝転移, PC: 腹膜播種, HR: ハザード比, PSDSS: 腹膜病変重症度スコア

Table 2. 腹膜偽粘液種に対するCRS+HIPECの報告

著者	研究法	治療法	HIPECレジメ	症例数	評価項目と結果
Levine <sup>25</sup>	RCT	CRS+HIPEC L-OHP vs. MMC	L-OHP 200mg/m <sup>2</sup> , 120分 MMC 30+10mg (60分に追加), 120分	121	OS: 86.9% vs. 83.7% (3-y) (NS) 64.8% vs. 66.8% (5-y) (NS) morbidity: 28.3% vs. 27.7% (NS) mortality: 5.0% vs. 5% (NS)
Sugarbaker <sup>37</sup>	Retro	CRS+/-HIPEC +/-EPIC	MMC 10-12.5mg/m <sup>2</sup>	385	OS: 80% (5-y) (CC-0/1, DPAM) morbidity: 27%, mortality: 2.7%
Glehen <sup>35</sup>	Retro	CRS+HIPEC	MMC 30-50mg/m <sup>2</sup> +/- CDDP 50-100mg/m <sup>2</sup> , 60-120分 L-OHP: 360-460mg/m <sup>2</sup> +/- CPT-11 100-200mg/m <sup>2</sup> +/- 5FU iv, 30分	301	median OS: NR (PMP), 77 mos (AA) morbidity: 34%, mortality: 4.1%
Kujipers <sup>36</sup>	Retro	CRS+HIPEC	MMC 35mg/m <sup>2</sup> in 3 fractions, 90分	300	median OS: 130 mos, median RFS: 53 mos OS: 77% (5-y), 65% (10-y) morbidity: 34%, mortality: 3%
Chua <sup>24</sup>	Retro	CRS+/-HIPEC	MMC-based (1229 cases) L-OHP-based (162 cases)	2298	median OS: 196 mos, median RFS: 98 mos OS: 74% (5-y), 63% (10-y), 59% (15-y) morbidity: 22%, mortality: 2%
Ansari <sup>38</sup>	Retro	CRS+HIPEC	MMC 10mg/m <sup>2</sup> , 60分	1000	OS: 87.4% (5-y), 70.3% (10-y) (CC-0/1) morbidity: 15.2%, mortality: 0.8% (CC-0/1)
Yonemura <sup>39</sup>	Retro	CRS+HIPEC	MMC 10-12.5mg/m <sup>2</sup> + CDDP 50mg/m <sup>2</sup> , 60分	400	OS: 76% (5-y), 61% (10-y) (CC-0/1) RFS: 51% (5-y), 49% (10-y) (CC-0/1)

RCT: ランダム化比較試験, Retro: 後ろ向き研究, CRS: cytoreductive surgery, HIPEC: 腹腔内温熱化学療法, NS: 有意なし  
EPIC: 術後早期腹腔内化学療法, MMC: マイトマイシンC, L-OHP: オキサリプラチン, 5FU: 5-フルオロウラシル, CDDP: シスプラチン,  
OS: 全生存, RFS: 無再発生存, NR: 到達せず, PMP: 腹膜偽粘液種, AA: 虫垂癌

## 引用文献

1. Franko J, Shi Q, Meyers JP, Adams RA, Seymour MT, Saltz L, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomized trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 17:1709-19, 2016.
2. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 221:29-42, 1995.
3. Sugarbaker PH, Van der Speeten K, Stuart OA. Pharmacologic rationale for treatments of peritoneal surface malignancy from colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2:19-30, 2010.
4. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure? : a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 249:900-7, 2009.
5. Kusamura S, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Elias D, Baratti D, et al. Multicentre study of the learning curve and surgical performance of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*



101:1758-65, 2014.

6. Foster JM, Sleightholm R, Patel A, Shostrom V, Hall B, Neilsen B, et al. Morbidity and Mortality Rates Following Cytoreductive Surgery Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared With Other High-Risk Surgical Oncology Procedures. *JAMA Netw Open* 2019;2:e186847. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6847.

7. Moran B, Baratti D, Yan TD, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasm with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 98:277-82, 2008.

8. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 378:230-240, 2018.

9. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Version 1.2019, (accessed May 1, 2019, at [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf))

10. Turaga KK, Deraco M, Alexander HR. Current management strategies for peritoneal mesothelioma. *Int J Hyperthermia* 33:579-81, 2017.

11. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:1386-422, 2018.

12. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Version 1.2019, (accessed May 1, 2019, at [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf))

13. 大腸癌研究会:大腸癌治療ガイドライン 医師用 2019年版、金原出版、東京、p60、2019.

14. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21:3737-43, 2003.

15. Chua TC, Esquivel J, Pelz JO, Morris DL. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 107:566-73, 2013.

16. Goéré D, Souadka A, Faron M, Cloutier AS, Viana B, Honoré C, et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 22:2958-64, 2015.

17. Faron M, Macovei R, Goéré D, Honoré C, Benhaim L, Elias D. Linear Relationship of Peritoneal Cancer Index and Survival in Patients with Peritoneal

Metastases from Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 23:114-9, 2016.

18. Yonemura Y, Canbay E, Sako S, Wakama S, Ishibashi H, Hirano M, et al. Comprehensive Treatment Using Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Chemotherapy Improved Outcome of Colorectal Cancer Patients with Metachronous Peritoneal Metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho* 44:1939-42, 2017.

19. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 22:256-266, 2021.

20. Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, Snaebjornsson P, Crezee J, Aalbers AGJ, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 4:761-770, 2019.

21. Goéré D, Glehen O, Quenet F, Guilloit JM, Bereder JM, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 21:1147-1154, 2020.

22. Miner TJ, Shia J, Jaques DP, Klimstra DS, Brennan MF, Coit DG. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann Surg* 241:300-8, 2005.

23. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 7:69-76, 2005.

24. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 30:2449-56, 2012.

25. Levine EA, Votanopoulos KI, Shen P, Russell G, Fenstermaker J, Mansfield P, et al. A Multicenter Randomized Trial to Evaluate Hematologic Toxicities after Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Oxaliplatin or Mitomycin in Patients with Appendiceal Tumors. *J Am Coll Surg* 226:434-43, 2018.

26. Delhorme JB, Elias D, Varatharajah S, Benhaim L, Dumont F, Honoré C, et al. Can a Benefit be Expected from Surgical Debulking of Unresectable Pseudomyxoma Peritonei? *Ann Surg Oncol* 23:1618-24, 2016.

27. Votanopoulos KI, Bartlett D, Moran B, Haroon CM, Russell G, Pingpank JF, et al. PCI is Not Predictive of Survival After Complete CRS/HIPEC in Peritoneal Dissemination from High-Grade Appendiceal Primaries. *Ann Surg Oncol* 25:674-8, 2018.

28. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: Management of appendiceal neoplasms. *Cancer*. 126:2525-2533, 2020.
29. Govaerts K, Lurvink RJ, De Hingh IHJT, Van der Speeten K, Villeneuve L, Kusamura S, et al. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with SOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *Eur J Surg Oncol*. 47:11-35, 2021.
30. Glockzin G, Zeman F, Croner RS, Königsrainer A, Pelz J, Ströhlein MA, et al. Perioperative Systemic Chemotherapy, Cytoreductive Surgery, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Peritoneal Metastasis: Results of the Prospective Multicenter Phase 2 COMBATAAC Trial. *Clin Colorectal Cancer* 17:285-96, 2018.
31. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 27:681-5, 2009.
32. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ 3rd. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 116:3756-62, 2010.
33. Prada-Villaverde A, Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with Mitomycin C versus Oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 110:779-85, 2014.
34. van Eden WJ, Kok NFM, Woensdregt K, Huitema ADR, Boot H, Aalbers AGJ. Safety of intraperitoneal Mitomycin C versus intraperitoneal oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer undergoing cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol* 44:220-7, 2018.
35. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 116:5608-18, 2010.
36. Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG, Nienhuijs SW, de Hingh IH, Wiezer MJ, et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. *Ann Surg Oncol* 20:4224-30, 2013.
37. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with

peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. Ann Surg Oncol 6:727-31,1999.

38. Ansari N, Chandrakumaran K, Dayal S, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1000 patients with perforated appendiceal epithelial tumours. Eur J Surg Oncol 42:1035-41,2016.

39. Yonemura Y, Canbay E, Wakama S, Sako S, Ishibashi H, Hirano M, et al. Analysis of Treatment Failure after Complete Cytoreductive Surgery for Peritoneal Metastasis from Appendiceal Mucinous Neoplasm at a Japanese High Volume Center for Peritoneal Surface Malignancy. Jpn J Cancer Chemother 46:251-8,2019.

## 総論 生物学的視点

ハイパーサーミアは、単独で殺細胞効果があるとともに、集学的治療での利点がある。

### 解説

正常細胞とがん細胞の温熱感受性は、増殖の盛んな状態では両者に有意な差はない。一方、増殖を停止した G1 期および G0 期の正常細胞は温熱抵抗性で、無限増殖能によって DNA 合成期(S 期)を有する細胞は温熱高感受性である [1]。

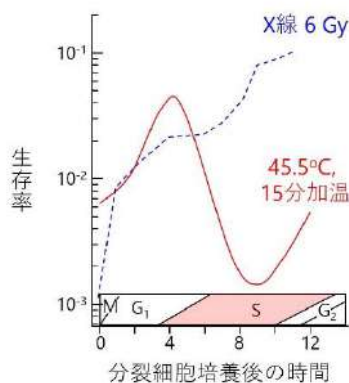


図 1. チャイニーズハムスター細胞における細胞周期と熱感受性 [1 の一部改変]

正常組織は、加温しても血流量の増加によって熱を拡散するので、温まりにくい。一方、腫瘍組織は、がん細胞の増殖に血管新生が追いつかず、加温しても血流量の増加が認められず、むしろハイパーサーミア治療域温度 (43°C) で低下するため、熱がこもり、周辺の正常組織よりも温度が高くなる [2]。

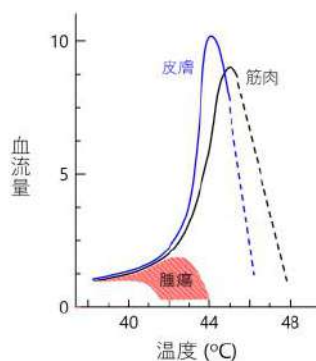


図 2. ラットの皮膚、筋肉および移植腫瘍についての温度と血流量変化 [2 の一部改変]

また、放射線に抵抗性を示す腫瘍組織に特徴的な低酸素の細胞 [3]、嫌気性代謝による低 pH の細胞 [4,5]、栄養欠乏状態の低栄養の細胞は [6]、温熱高感受性である。さらに、がん幹細胞(スフェロイド)は、非がん幹細胞(単層細胞)と比べて放射線抵抗性を示すが、

温熱感受性に違いは見られない[7]。この結果は、再発・転移の原因として知られているがん幹細胞に対して、ハイパーサーミアのアドバンテージを示す結果として注目されている[8]。

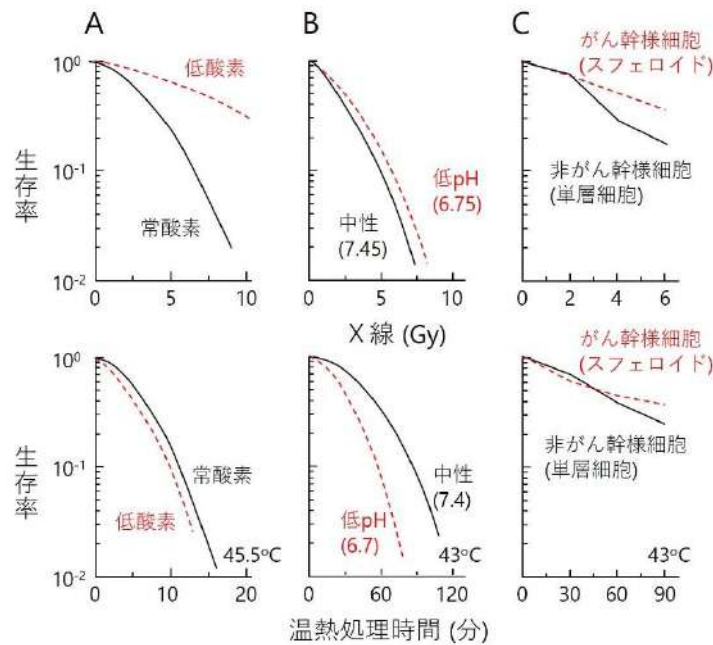


図3. 細胞の微小環境の違いによる放射線および温熱感受性

A, CHO 細胞における酸素依存性 [3 の一部改変]。B, CHO 細胞における pH 依存性 [4, 5 の一部改変]。C, 前立腺がん DU145 細胞における分化度依存性 [7 の一部改変]。

温熱による殺細胞効果は、加温温度と処理時間に依存しており、定量的で再現性がある。42.5°C以上であれば急速に生存率は低下し、加温時間とともに指数関数的に減少する[9]。

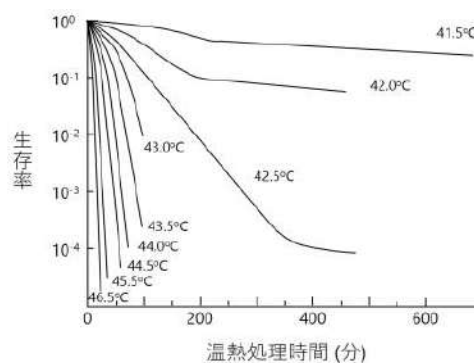


図4. CHO 細胞における異なる温度で加温したときの生存曲線 [9 の一部改変]

また、42.5°Cに達しなくても 40-42°Cのマイルドハイパーサーミアによって、免疫能が活性化し、抗腫瘍効果が高まる[10]。温熱による免疫活性化メカニズムとして、腫瘍内のNK細胞、CD8+T細胞、樹状細胞などの免疫細胞を直接的に活性化させたり、がん細胞の膜分

子を発現させたりして、NK 細胞および CD8+T 細胞とがん細胞とのコンタクトを亢進させる。また、温められたがん細胞から HSP や腫瘍抗原を含むエクソソームを放出し、免疫細胞を活性化させる。さらに、腫瘍血管の透過性が高くなり、所属リンパ節からの免疫細胞の輸送が促進される可能性が考えられている[10]。

ハイパーサーミアは、それ単独で、正常細胞にあまり損傷を与えずにがん細胞のみ選択的な殺細胞効果を示し、腫瘍組織の方がより温度上昇が得やすく加温による効果が実感しやすい。また、ハイパーサーミアは、TGF- $\beta$ 1 誘発上皮間葉転換を抑制することから、がん転移の潜在的な治療法となることも期待されている[11]。ハイパーサーミアによる骨髄機能障害はなく、2次がんの誘発例もない。細胞や組織レベルの生物学的視点から、ハイパーサーミアは、理にかなった治療法と言える。しかしながら、温熱単独で殺細胞効果のある42.5°C以上の温度を体内で制御することは困難であり、一般的には40-42°Cの温度を用いて、放射線や薬剤の効果を高める作用が期待されている。

ハイパーサーミアは、放射線の感受性を高める[12]。両者の併用による増感効果の要因として、先述のとおり、放射線抵抗性のS期の細胞[1]、低酸素の細胞[3]、低pHの細胞[4,5]、がん幹細胞[8]に高感受性であることが考えられている。また、マイルドハイパーサーミアは、血流を増加させ[2]、腫瘍内の酸素濃度を高めることで放射線の感受性を高める。ただし、43°Cを超える高温では、血管が閉塞し、腫瘍内は低酸素になるため放射線が効きにくくなる。

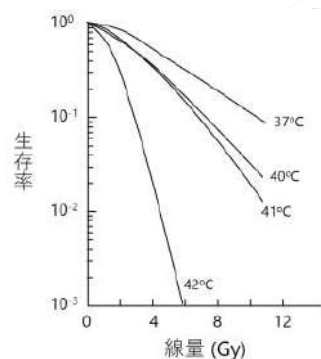


図5. チャイニーズハムスター細胞におけるX線と温熱併用の生存曲線 [12の一部改変]

また、ハイパーサーミアは、DNA修復過程を抑制し、がん細胞にDNA損傷を引き起こすことで抗腫瘍効果をもたらす放射線や薬剤の治療効果を増強する[13]。

ハイパーサーミアは、血管壁や細胞の膜透過性の亢進による薬剤の細胞内濃度の上昇によって、薬剤の効果増強作用をもたらすと考えられている[14]。シスプラチンやアルキル化剤のBCNUは比較的低い温度(39°C)から温度依存的に増感されるのに対し、ブレオマイシンは比較的高い温度(43°C)から増感される[15]。また、アドリアマイシン、ドセタキセル、パクリタキセル、ゲムシタビンなどもハイパーサーミアによる増感効果が報告されている[16]。

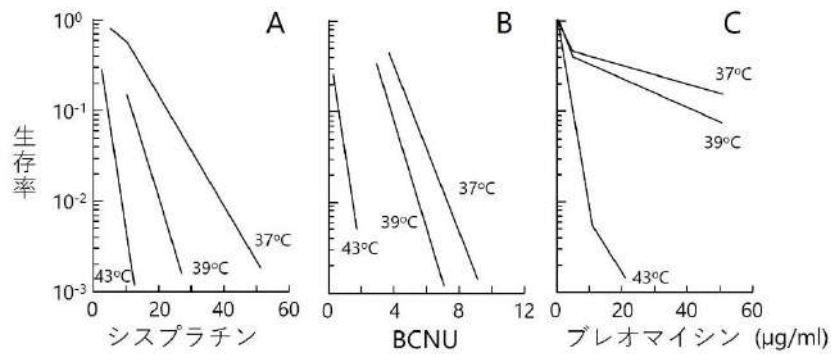


図 5. チャイニーズハムスター細胞における抗がん剤と温熱併用時の生存曲線  
**A**, シスプラチン。 **B**, BCNU。 **C**, ブレオマイシン [14 の一部改変]。

放射線や薬剤と、ハイパーサーミアとの組合せは、それぞれが効果を補完し合い、高め合う機構が存在する。ハイパーサーミアは、放射線や薬剤に対して耐性を獲得した細胞においても効果が期待でき、薬剤の投与量を下げることが可能なことから副作用も軽減することも期待できる。

#### 引用文献

1. Westra A., Dewey W.C.: Variation in sensitivity to heat shock during the cell cycle of Chinese hamster cells *in vitro*. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*, 19: 467-77, 1971.
2. Song C.W.: Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment; A review. *Cancer Res*, 44: 4721-30, 1984.
3. Gerweck L.E., Gillette E.L., Dewey W.C.: Killing of Chinese hamster cells *in vitro* by heating under hypoxic or aerobic conditions. *Europ J Cancer*, 10: 691-3, 1974.
4. Freeman M.L., Holahan E.V., Highfield D.P., Raaphorst G.P., Spiro I.J., Dewey W.C.: The effect of pH on hyperthermic and x ray induced cell killing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 7: 211-6, 1981.
5. Gerweck L.E.: Modification of cell lethality at elevated temperatures: The pH effect. *Radiat Res*, 70: 224-35, 1977.
6. Gerweck L.E.: Effect of microenvironmental factors on the response of cells to single and fractionated heat treatments. *Natl Cancer Inst Monogr*, 61: 19-26, 1982.
7. Rajaei Z., Khoei S., Mahdavi S.R., Ebrahimi M., Shirvalilou S., Mahdavian A.: Evaluation of the effect of hyperthermia and electron radiation on prostate cancer stem cells. *Radiat Environ Biophys*, 57: 133-42, 2018.



8. Oei A.L., Vriend L.E.M., Krawczyk P.M., Horsman M.R., Franken N.A.P., Crezee J.: Targeting therapy-resistant cancer stem cells by hyperthermia. *Int J Hyperthermia*, 33: 419-27, 2017.
9. Dewey W.C., Hopwood L.E., Sapareto S.A., Gerweck L.E.: Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. *Radiology*, 123: 463-74, 1977.
10. Toraya-Brown S., Fiering S.: Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. *Int J Hyperthermia*, 30: 531-9, 2014.
11. Kimura-Tsuchiya R, Ishikawa T, Kokura S, Mizushima K, Adachi S, Okajima M, Matsuyama T, Okayama T, Sakamoto N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yagi N, Naito Y, Itoh Y.: The inhibitory effect of heat treatment against epithelial-mesenchymal transition (EMT) in human pancreatic adenocarcinoma cell lines. *J Clin Biochem Nutr*, 55: 56-61, 2014.
12. Ben-Hur E., Elkind M.M., Bronk B.V.: Thermally enhanced radioresponse of cultured Chinese hamster cells: inhibition of repair of sublethal damage and enhancement of lethal damage. *Radiat Res*, 58: 38-51, 1974.
13. Braun J., Hahn G.M.: Enhanced cell killing by bleomycin and 43 degrees hyperthermia and the inhibition of recovery from potentially lethal damage. *Cancer Res*, 35: 2921-7, 1975.
14. Hayat H., Friedberg I.: Heat-induced alterations in cell membrane permeability and cell inactivation of transformed mouse fibroblasts. *Int J Hyperthermia*, 2: 369-78, 1986.
15. Hahn G.M.: Potential for therapy of drugs and hyperthermia. *Cancer Res*, 39: 2264-8, 1979.
16. Ohguri T., Imada H., Narisada H., Korogi Y.: Clinical results of systemic chemotherapy combined with regional hyperthermia. *Jpn J Hyperthermic Oncol*, 23: 49-61, 2007.

## 総論 理工学的視点

ハイパーサーミアの加温技術はどのようなものか？

### 解説

ハイパーサーミアで用いられる電磁波は概ね100MHzを境にラジオ波 (Radiofrequency, RF) とマイクロ波 (Microwave, MW) に大別される[1, 2]. RFの場合は体表、腔内、あるいは組織内に対向する電極を置いて交番電界を加える方法 (誘電加温)、及び体をコイルの中に入れて交番磁界を与える方法 (誘導加温) がある[2]. マイクロ波の場合はアンテナあるいは導波管から電磁波を照射する[2].

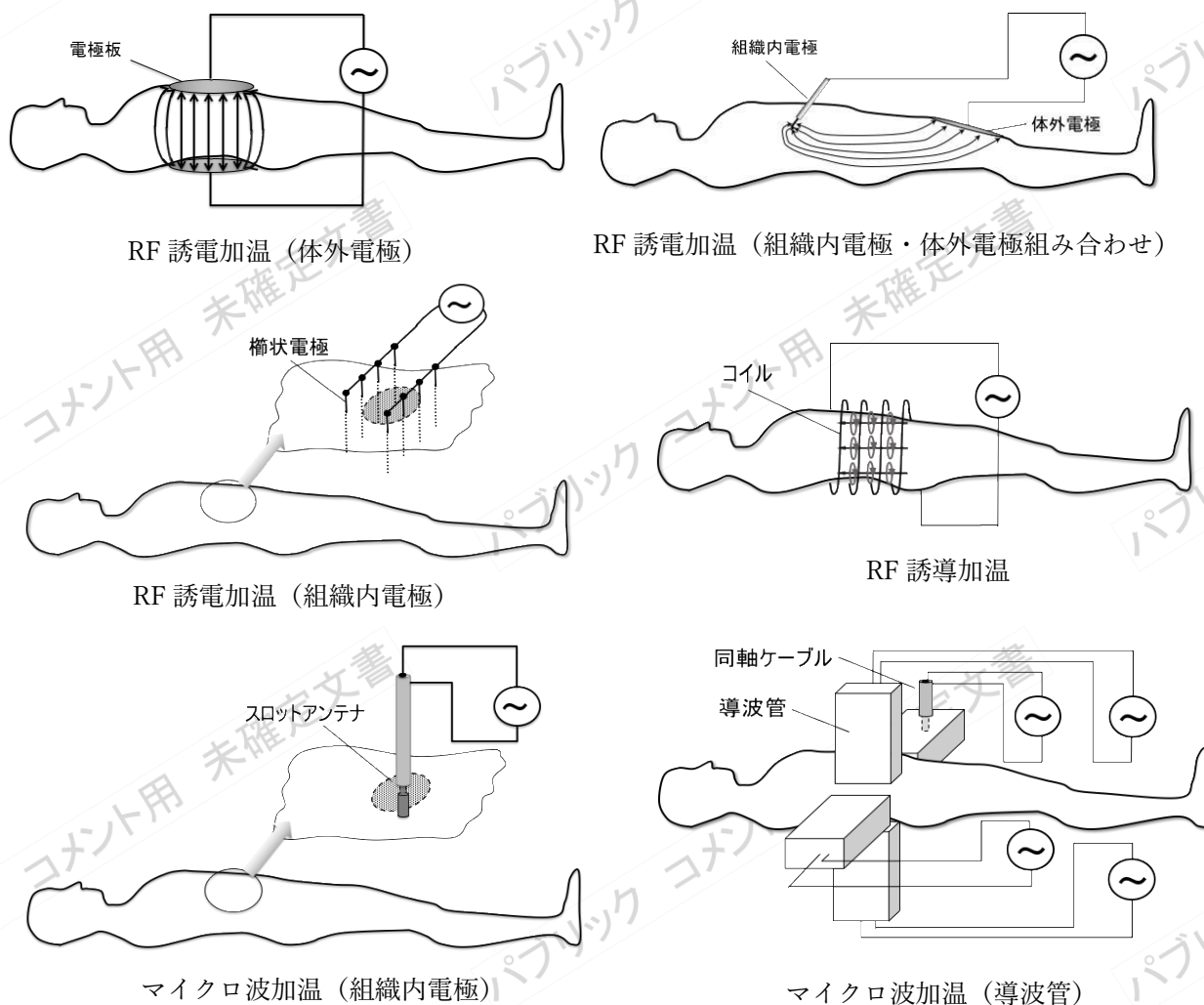


図1 ハイパーサーミアにおける加温方法

我が国において一般に使われているRF誘電加温の場合、身体を挟むように設置される電極対の間に生じる電界によるジュール熱が主たる加温機序である。電界の向きは皮膚・皮下脂肪・筋

肉・高含水組織などからなる層に対して垂直に近いものとなる[3]。単位体積あたりのジュール熱は電界と電流密度の積で決まる。このジュール熱を組織密度で除して単位質量あたりで表したものを、比吸収率 (Specific Absorption Rate, SAR) [W/kg]と呼ぶ[3]。電磁界の時間的変化が正弦波状である場合、SARはその時間平均、すなわち実効値として電界と電流の振幅の積を2で除する形で、次のように与えられる。

$$SAR = \frac{1}{2} E \times J = \frac{1}{2} \sigma E^2 = \frac{1}{2} \frac{J^2}{\sigma}$$

ここに  $E$  は電界[V/m],  $J$  は電流密度 [A/m<sup>2</sup>],  $\sigma$  は導電率[S/m] (組織がどのぐらい電流を流し易いかを表す) である。RF 誘導加温の場合には、身体をコイルの中に入れる形となり、組織を貫く磁界が時間的に変化する。これによって組織に誘導起電力としての電界が誘起される。生じる電界は組織の層に対して平行に近くなる点が誘電加温と異なる[3]。他方、マイクロ波の場合にはアンテナあるいは導波管と呼ばれる器具から電磁波が組織に照射されることにより体内に電界を生じる。いずれの場合においても、誘電加温と同様に SAR が発熱の指標となる[3]。

#### 明日への提言

近年、超音波[4]やレーザー[5]を用いた加温方法も普及している。前者は高強度集束超音波 (High Intensity Focused Ultrasound) と呼ばれ、主に腫瘍の凝固療法や特定の神経部位の焼灼に使われる。焼灼の場合には超音波の焦点を直径・長さとも数 mm 程度に絞ってエネルギー密度を上げて使うが、焦点の絞りを緩めてエネルギー密度を下げると共に焦点位置を掃引することで空間的範囲を広げハイパーサーミアに適した加温を行うことも可能である。レーザーも同様で、適切な拡散機構によって光エネルギーを分散させる、あるいは腫瘍特異性の薬剤により光感受性を高めることによりハイパーサーミアの温度範囲での治療が試みられている。

#### 引用文献

1. Kuroda M, Saito K, Ito K, Umemura S. Development of Heating Device. In: Kokura S, Yoshikawa T, Ohnishi T, editors. Hyperthermic Oncology from Bench to Bedside. Singapore: Springer 2016. p. 421-37.
2. Hiraoka M, Mitsumori M, Hiroi N, Ohno S, Tanaka Y, Kotsuka Y, et al. Development of RF and microwave heating equipment and clinical applications to cancer treatment in Japan. IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques 2000;48(11):1789-99.
3. Durney C. Electromagnetic field propagation and interaction with tissues. In: Field S, Hand J, editors. An Introduction to the Practical Aspects of Clinical Hyperthermia. London: Taylor and Francis; 1990. p. 242-74.
4. Hynynen K, Shimm D, Anhalt D, Stea B, Sykes H, Cassady JR, et al. Temperature

distributions during clinical scanned, focused ultrasound hyperthermia treatments. International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group. 1990;6(5):891-908.

5. Masters A, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia. Semin Surg Oncol. 1992;8(4):242-9.

## コラム

### 診療報酬について：診療報酬収載から 2020 年（令和 2 年）改訂まで

日本ハイパーサーミア学会健保検討委員会

1980 年代から始まった我が国のハイパーサーミアは、電磁波温熱療法として 1990 年（平成 2 年）に保険収載され、その後 2 回の改定がされている。

1990 年に保険収載された際には放射線治療と併用のみで認められた。その後 1996 年（平成 8 年）に化学療法と併用する場合又は単独で行う場合においても算定できるようになった。その後しばらく改訂がされなかったが、2020 年に下記のように改訂（現行）された。

#### 現行（2020 年改訂）

##### 第 12 部放射線治療 第 1 節 放射線治療管理・実施料

##### M003 電磁波温熱療法（一連につき）

- 1 深在性悪性腫瘍に対するもの 9000 点
- 2 浅在性悪性腫瘍に対するもの 6000 点

##### 通知

(1) 「1」の深在性悪性腫瘍に対するものは、頭蓋内又は体腔内に存在する腫瘍であって、腫瘍の大半が概ね皮下 6 センチメートル以上の深部に所在するものに対して、高出力の機器（100 メガヘルツ以下の低周波数のもの）を用いて電磁波温熱療法を行う場合に算定できる。

(2) 四肢若しくは頸部の悪性腫瘍に対して行う場合又はアプリケーションを用いて腔内加温を行う場合は、腫瘍の存在する部位及び使用する機器の如何を問わず、「2」の浅在性悪性腫瘍に対するものにより算定する。

(3) 電磁波温熱療法は、放射線治療と併用しない場合（化学療法と併用する場合又は単独で行う場合）においても算定できる。

(4) 「一連」とは、治療の対象となる疾患に対して所期の目的を達するまでに行う一連の治療過程をいう。数か月間の一連の治療過程に複数回の電磁波温熱療法を行う場合は、1 回のみ所定点数を算定し、その他数回の療法の費用は所定点数に含まれ、別に算定できない。なお、医学的な必要性から、一連の治療過程後に再度、当該療法を行う場合は、2 月に 1 回、2 回を限度として算定する。

(5) 電磁波温熱療法の実施に当たっては、治療部分の温度を測定し、十分な加温を確認する等の必要な措置を講ずる。

(6) 電磁波温熱療法を行うに当たって使用するセンサー等の消耗品の費用は、所定点数に含まれ、別に算定できない。