Original Contribution

Clinical Appraisal of Thermochemotherapy for the Palliation of Gastrointestinal Malignancy

SATORU MIYAZAKI*, HAMAJI MASAYASU and
HIROMASA SAKAGUCHI

Department of Surgery, Higashi-Osaka City Central Hospital, Higashi-Osaka, Japan

Abstract : We estimated anti-tumor response of the thermochemotherapy (TC) to the gastrointestinal malignancies in 41 patients; hepatic cancer in 16, pancreatic cancer in 12, intra-abdominal lymph node metastasis in 10 and intra-pelvic cancer in 3, and analyzed the optimal frequency and reposing interval of thermochemotherapy from the effective cases.

Mitomycin C (MMC) and/or cis-diamine dichloroplatinum (CDDP) was simultaneously given during hyperthermic treatment using a radio-frequency (13.56 MHz) capacitive heating equipment. We estimate the reduction of the tumor volume by CT scan, changes in the serum levels of tumor makers and findings of clinical improvements. We focused on the four cases which revealed more than 50 % of reduction in the tumor volume after TC; two with liver metastasis of colon cancer, one with unresectable pancreatic cancer and with hepatoma.

Complete or partial response to TC was obtained in 5/16 patients (31%) of the hepatic cancer, in 3/12 patients (25%) of pancreatic cancer in 1/10 patients (10%) of intra-abdominal lymph node metastasis and 1/3 patient (33%) of intra-pelvic cancer. Serum levels of tumor makers, which decreased lower than 50% of pre-treatment level were noted in 6/16 patients (38%) of liver cancer, in 5/12 patients (42%) of pancreatic cancer, 2/10 patients (20%) of lymph node metastasis and in 2/3 patients (66%) of intra-pelvic cancer. In contrast, clinical symptoms improved in 10/16 patients (63%) of liver tumor, in 9/12 patients (75%) of pancreas tumor in 7/10 patients (70%) of lymph node metastasis and 2/3 patients (66%) of intra-pelvic cancer. These favorable effects were not affected by the size of the lesions treated.

In three of the four markedly effective cases, the long term interruption of treatment proved to abolish the anti-tumor effects of TC. In the last 4th case in which TC was regularly continued, the tumor size and the serum level of tumor maker is maintained to be effective.

TC is an useful therapy for unresectable and recurrent gastrointestinal cancer taking into account not only anti-tumor effect but improvement in clinical symptom. It should be noticed in mind that these effects might be disappeared after long term interruption of TC. Therefore, we should emphasize TC should be regularly continued as long as possible, and the other appropriate chemotherapeutic agent should be given when hyperthermia is resumed after the long interruption.

Key Words : capacitive heating thermochemotherapy, gastrointestinal cancer

Received 22 August 1997, Accepted 26 December 1997. *Corresponding author, Tel:81-6-781-5101; Fax:81-6-781-2194

目 的

温熱による腫瘍細胞の殺細胞効果は確立されており、臨床的にも放射線療法との併用による抗腫瘍効果に関する多くの報告がみられる¹⁻⁴⁾。また、最近では抗癌剤との併用による温熱化学療法の抗腫瘍効果についても報告されており^{5,6)}、温熱療法が癌治療に対する補助療法の一つとして確立されつつある。当科では、主に消化器癌の再発例や非切除癌症例に対し、延命効果やQOLの改善を目的に温熱化学療法を行ってきた⁷⁾。今報においては、温熱化学療法施行例の抗腫瘍効果を加温病変毎に検討した。さらに著効例の臨床経過から得られた温熱化学療法の効果維持に関して検討した。

対象並びに方法

温熱化学療法を4回以上施行した41例を対象とした。加温病変は肝病変16例(原発巣;原発性肝癌、大腸癌各4例、胃癌3例、食道癌2例、膵癌、胆道癌、十二指腸癌各1例)、膵病変12例(原発巣;膵癌12例)、腹腔リンパ節10例(原発巣;大腸癌5例、胆道癌3例、食道癌、膵癌各1例)、骨盤病変3例(原発巣;直腸癌3例)である(Table 1)。

加温は1回ないし2回/週の頻度で行い、Mitomycin C (MMC) 4mgもしくはMMC 4mgおよびCis-diamine dichloro-platinum (CDDP) 10mgを加温と同時に点滴静注した。加温には13.56MHz誘電加温装置(Thermox 500, オムロン社製)を用い、15分の予備冷却後、30ないし60分の加温を行った。加温前のCT画像から加温対象病変に加温領域が一致するようにアプリケーションの大きさを適宜変更した。测温

は臍、肝病変の5例に胆道外瘻チューブから熱伝対を挿入し、全例42℃以上に加温し得た。また、骨盤病変2例では会陰皮膚瘻より骨盤腔内に熱伝対を挿入し、2例とも42℃以上に加温し得た。

温熱療法の効果判定には温熱療法開始より3ヶ月以内のCT画像による日本癌治療学会の固形がん化学療法効果判定基準⁸⁾に準じて行い、治療前後の血清腫瘍マーカー値の変化に臨床所見の変化も加えて行った。推計学的検討は χ^2 検定にて行い、 $P<0.05$ をもって有意とした。

成 績

1) 腫瘍縮小効果による奏効率(Fig. 1)

造影CT画像による腫瘍縮小率から見た抗腫瘍効果は肝病変ではPR5例、NC8例、PD3例で奏効率は31%、膵病変ではPR3例、MR2例、NC4例、PD3例で奏効率は25%、腹腔リンパ節病変ではPR1例、MR1例、NC5例、PD3例で奏効率10%、骨盤内病変;PR1例、NC2例で奏効率33%であった。各加温病変と奏効率に有意差($P<0.05$)を認めた。

2) 温熱療法前後の血清腫瘍マーカー値の変化(Fig. 2)

血清腫瘍マーカー値が温熱治療開始前値の50%以下に低下した症例は肝病変6例(38%)膵病変5例(42%)、腹腔リンパ節2例(20%)、骨盤病変2例(66%)であり、腹腔リンパ節病変に比し骨盤病変ならびに骨盤病変に腫瘍マーカー値の著減を示す症例が多い傾向にあったが、有意差は認めなかった。

3) 臨床症状の変化(Fig. 3)

肝病変では10例(63%)に臨床症状の改善を認め、

Table 1. The primary lesions and heated deep sites

Primaty lesions	Hepatoiliary	Colon	Upper GI tract	Pancreas	Rectum	Total
Heated sites						
Liver	5	4	6	1		16
Pancreas				12		12
Lymph nodes	3	5	1	1		10
Pelvic recurrence					3	3
Total	8	9	7	14	3	41

Fig. 1. The effect of thermochemotherapy on the site of lesions.

PR: Partial Response, MR: Minor Response, NC: No Change,
PD: Progressive Disease

Fig. 2. The changes of tumor makers after thermochemotherapy.

Fig. 3. The changes of clinical symptoms after thermochemotherapy.

内訳は疼痛の改善5例，黄疸の消失3例，腹水の消失2例であった．膵病変では9例(75%)に臨床症状の改善を認め，疼痛の改善7例，腹水の消失，黄疸の消失各1例であった．腹腔リンパ節病変では7例(70%)に臨床症状の改善を認め，疼痛の改善3例，下腿浮腫の消失2例，経口摂取回復が2例であった．骨盤内病変の2例(66%)に下肢疼痛の改善を認めた．各加温病変とも高率に臨床効果の改善を認めた．

4) 著効例の臨床経過

症例1：62歳，女性．膵癌(非切除)例．腹腔動脈ならびに門脈への浸潤のため胃空腸吻合術を施行した．術後，MMCを併用した温熱化学療法を10回施行し，血清CA19-9値は545から37ng/mlと正常化し，腫瘍は治療前の43%まで縮小した(縮小率57%)．12ヶ月の休止後，腫瘍が再増大してきたのでMMCを併用した温熱療法再開したが効果を認められず，併用薬剤をCDDPに変更したところ腫瘍マ

ーカー値の減少を認めたが、初回温熱開始より22ヶ月目に死亡した(Fig. 4)。

症例2: 43歳, 女性。原発性肝癌。腫瘍は肝右葉全体を占め, 左葉にも多発性転移巣を認めた。入院時血性腹水を多量に認め, 癌性疼痛に対して塩酸モルヒネを使用し, Performance StatusはGrade3であった。MMCとCDDPを併用した温熱化学療法10回施行し, 腫瘍縮小率は57%, AFP(115,000-80,000ng/ml)と低下し, 癌性疼痛および腹水の消失を認め退院した。骨髄抑制により3ヶ月の休止後, 温熱療法再開したが効果なく, 温熱開始より6ヶ月目に死亡した(Fig. 5)。

症例3: 45歳, 男性。回盲部癌にて左半結腸切

除術施行。術後3ヶ月後に肝転移を認め, 肝転移に対しMMCとCDDPの肝動脈内注入を施行したが, 腫瘍マーカーは上昇傾向を示したので温熱化学療法を開始し計7回施行した。温熱療法開始後, 血清CEA, CA19-9は持続的に低下し腫瘍縮小率は70%であった。骨髄抑制のため3ヶ月間, 温熱療法を中止した以後は腫瘍の再増大を認めたため, MMCとCDDPを併用した温熱化学療法を再開したが効果を認めず, 初回温熱療法後17ヶ月後に死亡した(Fig. 6)。

症例4: 69歳, 男性。下行結腸癌にて左半結腸切除術を施行され, 術後14ヶ月目に肝転移出現。肝動脈塞栓療法を行うも肝転移巣は増大傾向を示

Fig. 4. Case 1 62 y/o, female; Carcinoma of pancreatic head.

Fig. 5. Case 2 43 y/o, female; Hepatocellular carcinoma(HCC).

Fig. 6. Case 3 45 y/o, male; Liver metastasis of colon cancer.

Fig. 7. Case 4 69 y/o, male; Liver metastasis of colon cancer.
TAE; transcatheter arterial embolization

した。多発性肝転移に対しMMCとCDDPの併用投与による温熱化学療法を施行。血清CEAは温熱療法の施行と共に低下し、温熱開始後3ヶ月後のCTでの腫瘍縮小効果は55%であった。以後、温熱療法を継続し血清CEA値は漸減しつつ維持されている (Fig. 7)。

考 察

温熱化学療法に対して健康保険適用が認められ、放射線治療設備のない施設においても温熱療法の施行が可能となり、今後、広く普及する事が予想される。温熱療法は各種抗癌剤との併用により、抗

腫瘍効果の相互効果や化学療法剤を減量できることより⁶⁾進行癌や再発癌に対する治療としてQOLを損なわない治療として期待される。しかし、実際の腫瘍縮小効果から見た奏効率は39.1-50%⁵⁾であり、決して高いとは言えない。また、治療前に温熱化学療法の効果を予測することは困難である。当施設ではRF誘電加温による深部臓器に対する温熱療法を行っており、温熱療法の適応を決定する一助として周辺臓器との解剖学的位置関係や臓器別に加温効果が異なることも考慮し、加温部位別の抗腫瘍効果の相違を検討した。

CT画像による腫瘍縮小効果からは、41例全体と

しての奏効率は24%であった。加温病変別には腹腔リンパ節病変は脾、肝病変、骨盤内病変に比べて低い傾向を認めた。血清腫瘍マーカー値の変化からは腫瘍縮小効果と同様に脾、肝骨盤内病変に腫瘍マーカー値の著減例を高率に認めた。これらの所見より、リンパ節病変は肝病変や脾病変に比し温熱化学療法による腫瘍縮小効果は乏しいと思われた。これは腹腔内リンパ節病変は加温対象部位としてリンパ節のみを加温することが難しく、測温も困難であり有効加温が困難なことが原因の1つと思われる。しかし、臨床所見の変化からは各病変とも高率に臨床症状の改善、とくに癌性疼痛の改善を認め、QOLの改善度からみると腹腔リンパ節病変に対しても温熱化学療法の意義を認めた。

腹腔内の加温部位ごとに奏効率を比較検討した報告は少ない。非切除ならびに再発腫瘍においては18-30%^{9,10)}、直腸癌の骨盤内再発例ではいずれも放射線療法との併用であるが17-54%^{11,12)}、肝病変では肝動脈内への抗癌剤の注入を併用し20-40%¹³⁻¹⁵⁾の奏効率を認め、われわれの成績とはほぼ同じ成績であった。河守らは骨盤内病変は腹腔内病変に比べて奏効率が高かったと報告している⁵⁾。また、腫瘍径別には小さい方が有意に腫瘍縮小効果が高かったと報告している。自験例では著効例に肝右葉全体を占める結腸癌転移症例や肝左葉から内側区域を占める原発性肝癌症例もあり、腫瘍径による奏効率に差を認めなかった。

また、腫瘍縮小率でPRが得られた4例における臨床経過からみると数ヶ月の休止期間をおいた3例はいずれも腫瘍の再増大時の温熱化学療法による効果は得られなかった。これは腫瘍細胞の温熱や化学療法に対する耐性の出現や、残存した温熱耐性細胞の増殖によると思われる。症例4は休止期間を置かずに温熱化学療法を継続しており、血清腫瘍マーカーは持続的に減少している。Performance Status(PS)の良好な時期から温熱化学療法を導入した症例に有効例を多く認めることを我々は既に報告し⁷⁾、河守らもPSが良好であり温熱療法の回数が

多い方が、一次効果が良好であったと報告している⁵⁾。

以上より、全身状態が良好な時期から可及的長期間に渡り温熱療法を継続維持し、可能な限り腫瘍の縮小を図ることがQOLを保持し、延命効果をあげるためには望ましいと思われた。また、長期間の休止後の温熱化学療法では併用化学療法剤の変更を考慮する必要があると考えられる。

文 献

- 1) 松田忠義, 金井 寛, 田中敬正: わが国の局所温熱療法の現況, 一全国アンケート調査の解析一. 日本ハイパーサーミア誌. 4: 31-44, 1993
- 2) 馬場秀夫, 大城辰雄, 足立英輔ほか: 温熱と抗癌剤の併用効果に関する基礎的検討. 日本ハイパーサーミア誌. 1: 9-12, 1995
- 3) Abe M., Hiraoka M., Takahashi M. et al.: Multi-Institutional Studies on Hyperthermia Using an 8-MHz Radiofrequency Capacitive Heating Device in Combination With Radiation for Cancer Therapy. Cancer. 56: 1589-1595, 1986
- 4) 幡野和夫, 宇野 隆, 戸板貴文ほか: 各種悪性腫瘍に対する温熱併用放射線治療. 日本ハイパーサーミア誌. 7: 170-178, 1991
- 5) 河守次郎, 伊藤英男, 加藤健一ほか: 13.56MHz誘電加温装置による局所温熱療法の有用性ならびに適応限界に関する検討. 日本ハイパーサーミア誌. 12: 410-420, 1996
- 6) 大泉幸雄: In vivoにおける局所温熱化学療法とその増強法. 日本ハイパーサーミア誌. 12: 56-62, 1996
- 7) 宮崎 知, 中尾量保, 藤田修弘ほか: 切除不能および再発癌症例における温熱化学療法の臨床的検討. 日本ハイパーサーミア誌. 10: 354-359, 1994
- 8) 日本癌治療学会: 固形がん化学療法効果判定基準. 日癌治. 21: 929-942, 1986
- 9) Kojima Y., Kimura T., Yasukawa H. et al.: Radiotherapy-Centered multimodal treatment of unresectable carcinoma. Int. J. Surg. 76(2): 87-90, 1991
- 10) Yokoyama M., Wada J., Kasagi Y. et al.: Extracorporeal systemic hyperthermia and cis-diammine dichloroplatinum for treatment of patients with advanced cancer. Gan TO Kagaku

- Ryouhou: 11(7): 1457-61, 1984
- 11) Kuroda M., Hizuta A., Makihara E. et al : hyperthermotherapy for postoperative local recurrence of rectal cancer. *Acta Med. Okayama*: 47(4): 249-254, 1993.
 - 12) Nishimura Y., Hiraoka M., Akuta K. et al : Hyperthermia combined with radiation therapy for primary unresectable and recurrence colorectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*: 23(4): 759-768, 1992
 - 13) Hafstrom LR., Holmberg SB., Naredi PL. et al :
Isolated hyperthermic liver perfusion with chemotherapy for liver malignancy. *Surg Oncol*: 3(2): 103-108, 1994.
 - 14) Seong J., Lee HS., Han KH. et al : Combined treatment of radiotherapy and hyperthermia for unresectable hepatocellular carcinoma. *Yonsei Med J* : 35 (3) : 252-259, 1994.
 - 15) Tanaka Y., Yamamoto K., Murata T. et al : Effect of multimodal treatment and hyperthermia on hepatic tumor. *Cancer Chemother Pharmacol*: 31: 111-114, 1992
-

消化器系悪性腫瘍の緩和のための温熱化学療法の臨床的評価

宮崎 知・濱路 政靖・坂口 寛正

東大阪市立中央病院 外科

要 旨：4回以上の温熱化学療法を施行し得た消化器癌の再発ならび非切除癌41例を対象とし加温病変毎(肝病変16例、膵病変12例、腹腔内リンパ節病変10例、骨盤内病変3例)の抗腫瘍効果を検討した。さらに著効例の臨床経過から得られた温熱療法の至適回数や休止期間の抗腫瘍効果に及ぼす影響に関して若干の検討を行った。

加温部位毎の奏効率は肝病変31%、膵病変25%、腹腔リンパ節病変10%、骨盤内病変33%であり病変毎の奏効率に差を認めた。腫瘍マーカーが治療前値の50%未満に減少した症例は肝病変38%、膵病変42%、腹腔リンパ節病変20%、骨盤病変66%であった。臨床所見からは癌性疼痛などの臨床症状が肝病変63%、膵病変75%、腹腔リンパ節病変70%、骨盤内病変66%の高率で臨床症状は改善した。

温熱化学療法が著効を示した症例においても長期間の休止後の再施行時では温熱療法による抗腫瘍効果は乏しかったことにより温熱療法の施行は可能な限り継続治療が望ましいと考えられる。