

# 特集

## 外科系医師に聞く 非切除療法の開発における 放射線治療への期待

専門臓器を担当し、外科切除術の適応の可否も踏まえて診療しているのは当該診療科の外科系医師です。切除可能例には標準治療として確実な局所治療の外科切除術を施行し、手術不能局所進行例には初回治療として化学放射線療法や化学療法などの非切除療法を施行して切除可能になった場合に外科切除術も含めて患者とともに治療方針を決定しています。日々の診療のなかで、治療説明の際に患者の様々な価値観や意向による臓器を残したいという希望への対応、高侵襲手術の施行や術後合併症、臓器切除による種々の術後QOLの低下などの課題を解決したいという外科医の想いを施設内や各領域の学会会場で聞くことがあります。

従来、非切除療法によって臓器温存ができたとしても局所制御割合や生存割合が外科切除に比し大幅に低下する可能性がある臓器癌では臨床研究は積極的に行われていませんでした。しかし、近年の分子標的薬剤や免疫チェックポイント阻害剤も含めた薬物療法の進歩によって遠隔効果のみならず、局所効果の向上も認められるようになり、放射線治療などの手術以外の局所治療を追加する非切除療法の期待が高まっています。実際、これまで非切除療法の開発があまり行われなかった早期乳癌や局所進行直腸癌などに対して国内外で臓器温存を目指した非切除療法の多施設共同臨床試験が施行されています。

本特集では、頭頸部癌、乳癌、食道癌、膀胱癌、直腸癌について当該診療科の外科系医師の先生方に非切除療法の開発状況や放射線治療への期待を各先生の熱い想いも含めてご寄稿頂きました。外科医の視点からの臓器特有の課題とともに放射線治療の遅発性有害事象とその対策としての研究を要望など、貴重なご意見を頂きました。それらに答えられるように我々放射線治療側も薬物療法との併用のなかで各臓器癌に対して照射タイミングも含めた放射線治療内容をしっかり検討し、各診療科と一緒に非切除療法の開発に努めていければと思います。

昭和大学医学部 放射線医学講座放射線治療学部門 伊藤芳紀

### 外科系医師に聞く非切除療法の開発における 放射線治療への期待——頭頸部癌

東京大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 齊藤祐毅

#### はじめに

頭頸部癌の根治切除術は1980年代に遊離組織移植が導入して以来、それまで切除不能と考えられていた進行癌に対しても次々と根治術式が開発された。我が国では特に進行下咽頭癌に対する咽喉頭全摘、遊離空腸再建術が広く行われている。2000年代初頭に進行頭頸部癌に対してはまず根治切除を行い、その後切除病理組織検査に応じて術後放射線治療あるいは術後化学放射線療法を行うことが標準治療として確立した<sup>1)</sup>。拡大切除の場合に失われる機能を許容できない場合に

手術を行わずに化学放射線療法が適応となる。早期頭頸部癌の場合、手術療法、放射線療法のどちらかが選択される。このように頭頸部癌の治療において放射線治療はなくてはならない存在である。本稿では放射線治療への要望と期待を述べる。

#### 1 早期癌に対する非切除療法の開発における期待

本邦では頭頸部癌に対する大規模な前向き臨床試験はJCOG試験で行われることが多い。早期がんにおける非切除療法の開発として喉頭癌に対するJCOG0701

試験<sup>2</sup>、中咽頭癌に対するJCOG1208試験が挙げられる。喉頭癌T1-2N0に対する標準分割照射と加速照射法を比べたJCOG0701試験の結果は3年生存割合でA群(分割標準照射群)98.4%、B群(加速照射群)93.5%、中咽頭癌T1-2N0に対するIMRTの効果を調べたJCOG1208試験の結果は3年生存割合が93.0%、と両試験とも手術療法に匹敵する良好な成績が報告された。両試験とも、低侵襲な経口的切除が可能な病変と考えられるため、前向き放射線治療の成績が明らかになってくれることは初回治療の際に手術をどの程度推奨すべきかどうか、外科医目線でも非常にありがたい。その一方で頭頸部癌の治療成績が向上している現在、特に若年患者においては治療後の重複癌が生じてくることは避けられず、重複癌発症の際の治療選択のために放射線治療の選択肢を温存しておきたい、という考えも初回治療の際に考えられる時代になっている。そのため早期癌に対する非切除療法の開発においては今後「重複癌発症の際にも放射線治療の選択肢がある」ことを加味した初回の治療計画がなされれば非常にありがたい。具体的には早期癌の場合の頸部への予防照射の省略、将来の中咽頭等の新規病変への根治照射を妨げにならない喉頭への限局した照射の開発等を期待したい。

## 2 進行癌に対する非切除療法の開発における期待

進行頭頸部癌に対する非切除療法の開発として、本邦ではJCOG1008試験<sup>3</sup>により、切除後の補助化学放射線療法におけるweekly CDDP併用レジメンのhigh dose CDDP併用レジメンに対する非劣性を証明できたことに端を発し、現在high-dose CDDP量不耐の高齢者に対する非手術根治治療の開発を試みJCOG2405試験が計画中である。最近、切除可能頭頸部癌に対して周術期pembrolizumab投与を手術、術後(化学)放射線療法に追加する治療戦略が有意にEvent-free survivalを延長させたこととKeynote689の中間解析の結果がプレスリリースされた。本治療は頭頸部癌の治療を大きく変える可能性があり、近い将来初回治療において切除可能頭頸部癌であればまずpembrolizumabを投与する日常臨床もありえる。そうなった場合には初回ステージング時点での切除可能(希望)、切除不能(拒否)をまず患者と確認する状況が術前治療後にも再度確認する必要が生じ、これまでよりも切除医と放射線治療医の緊密な連携が必要になるであろう。さらに、免疫療法が主体となる癌治療時代における放射線治療計画の適正化という大きな仕事が期待される。

上記臨床試験開発とは異なるが、根治目的の化学放射線治療は臓器の形態温存が図れるとはいえ、その機能温存についてはまだ満足とはいえない。咽頭収縮筋

や下顎骨への放射線照射量の軽減を行うことによる嚥下障害予防等や下顎骨壊死の晩期障害リスク軽減が可能であればありがたい。口腔乾燥に対しては放射線治療医からの基礎研究、それに伴う治療薬開発も視野に入れていただくとありがたい。本邦で進行下咽頭癌に対しては初回治療を化学放射線治療後とした後でも、再発時に救済手術を行うことが稀ではない。再建手術の際に再建動脈の状況がよくない場合、術後の血栓リスクが高まるため、初回治療時のリンパ節転移状況が許せば再建臓器への血管吻合に用いる頻度が高い上甲状腺動脈、頸横動脈への放射線照射量の軽減も意識していただくとありがたい。

## 3 HPV関連中咽頭癌に対する非切除療法の開発における期待

HPV関連中咽頭癌は2000年初頭より認識された比較的新しい疾患である。疾患の増加傾向とその良好な予後が注目され、2017年のTNM分類改訂の際に頭頸部扁平上皮癌の中でも独立した項目として扱われるようになった。HPV関連中咽頭癌は飲酒量、喫煙量が少ない患者背景を伴うこと、TP53の変異割合が少ない、腫瘍への免疫細胞浸潤が多い、といった理由がその予後がよい理由として挙げられ、特に放射線治療への感受性がよいとされている。HPV関連中咽頭癌は現役世代の発症も珍しくなく、予後を考えると晩期障害を軽減する治療開発が望ましい。外科医の立場からは術後放射線治療を行わずに治療完了できるのであれば経口切除、頸部郭清術のよい適応と考える。その一方で、断端確保が難しいと考えられる場合や、転移リンパ節の節外リンパ節浸潤が予想される場合には確実な制御を目指して根治的な化学放射線療法を推奨したい。そのため、HPV関連中咽頭癌に対する化学放射線療法のde-escalationの治療開発は喫緊の課題といえる。HPV関連中咽頭癌の原発巣への治療反応は化学放射線療法初期から縮小反応は著しいため、放射線治療医主体でHPV関連中咽頭癌に対する低侵襲治療の確立を期待したい。

### 引用文献

1. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1945-52.
2. Kodaira T, Kagami Y, Shibata T, et al. Results of a multi-institutional, randomized, non-inferiority, phase III trial of accelerated fractionation versus standard fractionation in radiation therapy for T1-2N0M0 glottic cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0701). *Ann Oncol.* 2018;29:992-997.
3. Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, et al. Weekly Cisplatin

Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase

II/III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2022;40:1980-1990.

## 乳腺専門医に聞く薬剤高感受性乳癌に対する非切除療法の開発における放射線治療への期待

広島大学病院 乳腺外科 重松英朗

### はじめに

早期乳癌に対する手術療法は長らく標準的なアプローチとされてきましたが、薬物療法の進歩に伴い、術前化学療法により病変が完全に消失する症例を多く経験するようになりました。そのため、薬剤高感受性乳癌を対象に、術前化学療法により病理学的完全奏効が得られたと予想される症例を対象とした非切除療法の臨床試験が進められています(表1)。非切除療法の局所制御を確実にするために、追加治療としての放射線治療が重要です。本稿では、薬剤高感受性乳癌に対する非切除療法の概略と、非切除療法の開発における放射線治療への期待を解説します。

### 1 手術省略療法の候補となる症例の選定と標的病変のマーキング

非切除療法の適用を検討する際は、乳管内病変を含めた病変が完全に消失したpCR (ypT0 ypN0) の達成が前提条件とされます。そのため、高いpCR率が期待されるHER2陽性乳癌またはトリプルネガティブ乳癌(TNBC)が候補となります。また、局所進行乳癌の場合、pCRを達成しても局所再発のリスクが高く、手術省略療法の適応外とされます。したがって、cT1-2N0-1M0のHER2陽性乳癌およびTNBCが手術省略療法の候補として考えられています。

術前化学療法が著効した場合、病変部位の特定が困難になり、病変消失の診断や腫瘍床へのブースト照射が困難となることが予想されます。このため、術前化

学療法前の病変のマーキングが必要となります。スケッチによるマーキングだけでは不十分であり、術前化学療法前に標的病変内に病変識別マーカを留置することが推奨されます。病変識別マーカが病変内に確実に位置するように注意し、腫瘍とマーカの位置関係を定期的に評価することが重要です(図1)。

### 2 手術省略を目的とした術前化学療法とpCR (ypT0 ypN0) 診断

手術省略療法には、高いpCR率が期待される術前化学療法レジメンが推奨されます。このため、HER2陽性乳癌に対しては、dual HER2 blockage併用による術前化学療法が、TNBCに対しては免疫チェックポイント阻害剤であるpembrolizumabを併用した術前化学療法が推奨されています。

手術省略療法を検討する場合、pCR (ypT0 ypN0) の診断精度が重要であり、偽陰性割合と偽陽性割合を低減させることが求められます。

- ・偽陰性：残存腫瘍が存在するにもかかわらず、検査結果が腫瘍の消失を示す場合
- ・偽陽性：残存腫瘍を認めないにもかかわらず、検査結果が腫瘍の遺残を示す場合

実臨床では乳房造影MRIや乳房エコーによる効果判定が行われますが、画像検査によるpCR診断精度には限界があると報告されています。そのため、針生検による病変消失の確認が、非切除療法の適応判断に必要と考えられています(表2)。腫瘍床に対する針生

表1 進行中の手術省略療法に関する臨床試験

試験名	試験フェーズ	対象	放射線療法
MDA 多施設研究 (NCT02945579)	単群 PhaseII	HER2陽性またはTNBC cT1-2N0-1M0	全乳房照射と腫瘍床へのboost照射
OPTIMIST (NCT05505357)	単群 PhaseIII	HER2陽性またはTNBC cT1-2N0-2M0	全乳房照射 (boostの規定なし)
JCOG1806 (CRB3180009)	単群 PhaseIII	HER2陽性 cT1-2N0M0	全乳房照射と腫瘍床へのboost照射

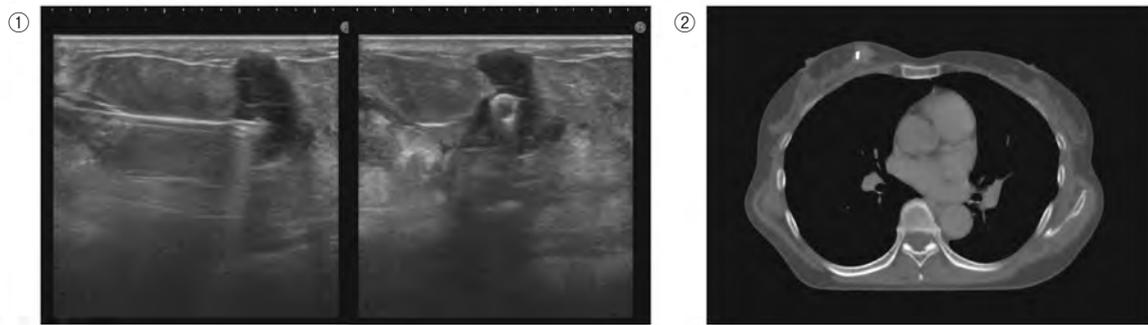


図1

①標的病変内に病変識別マーカーを留置 ②胸部CTによる病変識別マーカーと標的病変の位置関係を確認

表2 乳癌各サブタイプにおける針生検と手術検体のpCRの一致割合

乳癌のサブタイプ	針生検でのcCRとpCRの一致割合*
HR陽性HER2陽性	85%
HR陰性HER2陽性	86%
TNBC	90%

\*JAMA Surg. 2020;155: e204103 より引用

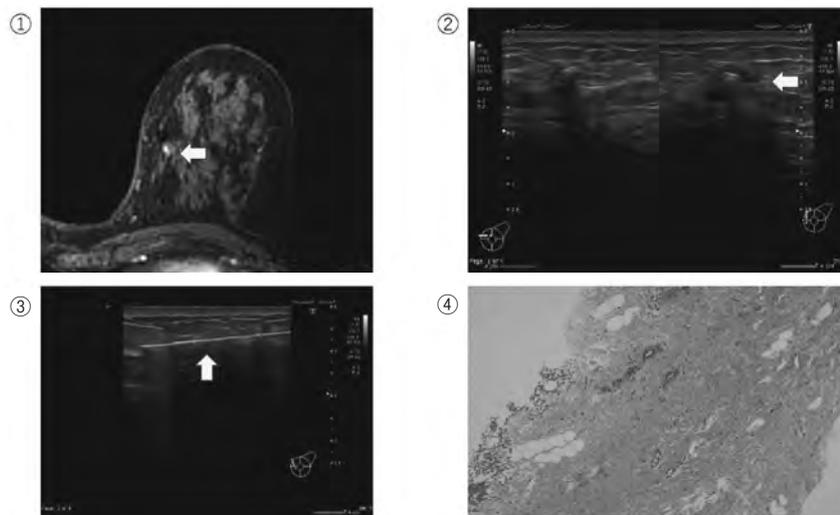


図2

①画像検査による腫瘍性病変消失の確認 ②乳房エコーによる病変識別マーカーの確認  
③マーキングされた腫瘍床への針生検 ④病理学的完全奏効を確認

検を正確に施行するため、術前化学療法前に病変識別マーカーを腫瘍内に留置しておくことが重要です(図2)。

### 3 手術省略療法としての追加の放射線療法

手術省略療法では、一定の頻度で微小遺残病変が存在する可能性があります。そのため、温存乳房に対する全乳房照射に加え、腫瘍床へのブースト照射を施行することで局所制御の改善が重要と考えられます。腫瘍床へのブースト照射部位の正確な設定が必要であ

り、術前化学療法前に病変内に識別マーカーを留置し、腫瘍床とマーカーの位置関係を評価しておくことが求められます(図3)。

術前化学療法が奏効した乳癌に対する手術省略療法は、乳癌治療における革新的なアプローチとして注目されています。今後の臨床試験の結果により、薬剤高感受性乳癌に対する手術省略療法が標準治療の一つとなることが期待されます。手術省略療法における確実な局所制御を達成するためには、乳腺専門医と放射線治療医との密な連携が重要です。



図3

①治療計画CTによる腫瘍床の病変識別マーカーを確認 ②マーカーを標的としたブースト照射の追加

## 食道癌——免疫チェックポイント阻害剤と化学放射線療法を組み合わせた集学的治療による食道温存根治治療への期待

帝京大学医学部附属病院 外科 外村修一

本邦の食道癌では扁平上皮癌が9割を占める。元来扁平上皮癌は放射線感受性が高いとされ、古くから食道癌治療に用いられてきた。その役割は主に補助的、緩和的であったが、その概念を覆したのが1999年の大津らの報告である。T4/M1 (LYM) 食道癌を対象に5-FU-CDDP併用化学療法と60Gy照射を同時に行ったところ、3年 overall survival (OS) が23%であった<sup>1</sup>。当時外科治療にいそしんでいた小生にとって、この結果は大きなショックであった。同治療はJCOG9516で評価されたが、完全奏功 (Complete response, CR) 率が15%、3年のOSが20%を超えるものであった<sup>2</sup>。これを契機に化学放射線療法 (Chemoradiotherapy, CRT) は食道癌における根治的 modality として行われるようになった。Stage I 食道癌に対するCRTの治療成績はJCOG9708で評価され、CR率が88%、5年OSが76%という優れた結果が得られた<sup>3</sup>。その後手術治療との直接比較を期待してJCOG 0502が行われた。治療 modality が大きく異なることから non-randomised の試験となったが、5年OSが85%と手術に劣らないことが示された<sup>4</sup>。Stage II/III 食道癌に対するCRTの治療成績はJCOG9906で評価されたが、CR率が62%、5年OSも36.8%であった<sup>5</sup>。食道を温存しながらこれだけの治療成績が得られたため、CRTが手術と比肩する modality となることが期待された。

しかし、Stage I 食道癌ではCRT後の局所再発やリンパ節再発が少なくなく、Stage I 食道癌に対するCRTと手術のメタ解析では外科手術の成績が上回っていた<sup>6</sup>。局所の遺残再発及び切除可能なリンパ節再発に対しては salvage 手術が行われたが、致死的合併症が多いこと

も問題となった<sup>7</sup>。JCOG1406-AではStage II/III 食道癌に対する術前化学療法+根治手術とCRTが間接的に比較検討されたが、全てのサブグループで手術群の成績が良好であった<sup>8</sup>。CRT群では長期のフォローアップを含めると心肺系における grade 3以上の有害事象が少なくなく、その management に難渋するケースもあった。治療関連死亡も5%に認められた<sup>5</sup>。リンパ節郭清を伴う食道切除再建術は難度の高い手術であったが、鏡視下手術の適応拡大に伴って技術を共有できるようになり、その結果大きく進歩してより低侵襲に行えるようになった。そのような手術手技の技術的進歩を背景に、JCOG1109の結果を経て、Stage II/III 食道癌に対する標準治療は docetaxel、5-FU、CDDPの3剤を併用した化学療法後に根治手術となった。Stage I 食道癌に対しても低侵襲化が図られた外科手術が行われるようになり、現在食道癌治療は手術が中心となっている。

手術中心の治療は、切除不能のT4食道癌にも拡大している。つまり、T4食道癌であっても強力な導入療法後に切除可能になれば切除するという conversion 手術が行われている。これにはDCF療法で高い腫瘍縮小効果が認められたことが背景にある。HaraらはStage II/III 食道癌に対する術前化学療法としてDCF療法を評価する臨床試験を行い、奏効率が64.3%、病理学的CR率が17%という結果を報告した<sup>9</sup>。そこで、T4/M1 (LYM) 食道癌に対してDCF療法後に conversion 手術を行った治療成績を評価するために、COSMOS試験が行われた。術後2年の短期成績ではCRTでCRと判定された症例より有意に優れた治療

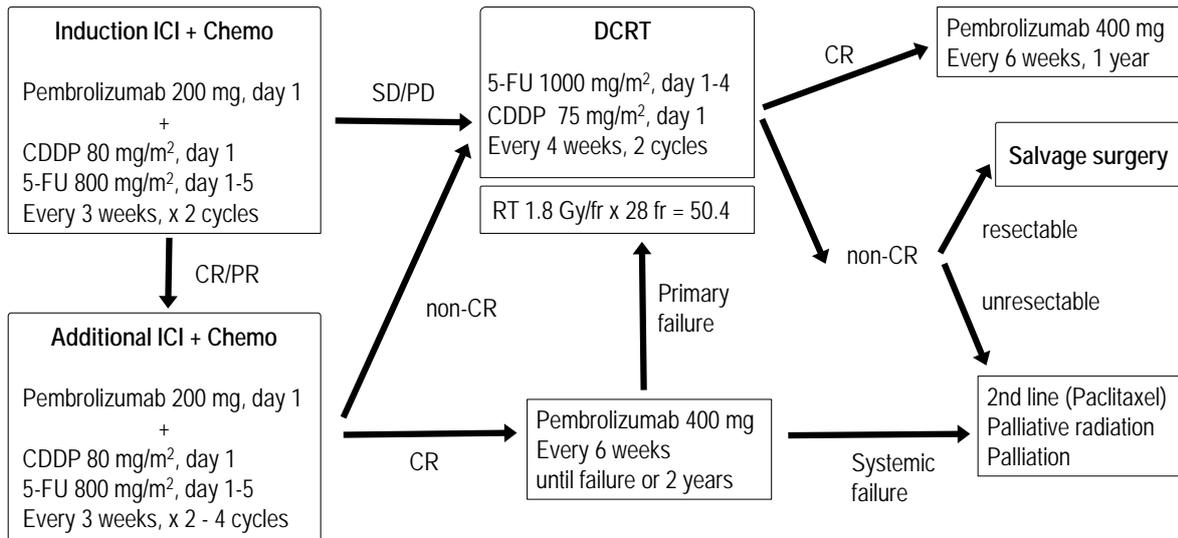


図 当科における Stage IVA 食道癌の治療方針

成績が報告された<sup>10</sup>。しかし、術後3年以降になると CRTでのCR症例とR0切除された症例のOSに有意差が認められなくなった<sup>11</sup>。Miyataらも、化学療法もしくはCRT後に切除可能になった症例にconversion手術を行った場合の治療成績をretrospectiveに報告した。その結果、OSに関してはR0切除された症例とCRTでCRと判定された症例には有意差が認められなかった<sup>12</sup>。Conversion手術が導入療法でCRに入れなかった症例を救済しているということもできるが、これらの臨床報告はT4食道癌におけるCRTの優れた治療成績を逆説的に示していると思われる。

2000年以降、照射技術が大きく進歩した。導入当初は前後対向2門照射であったため心臓や肺など周囲臓器への照射線量が多くなり、重篤な有害事象につながった。現在主流である3D-CRTでは照射を多方向から病巣に集中させることにより、周囲臓器への照射を減らしながら病変の照射量を高めることができる。さらに、強度変調放射線治療や強度変調回転照射といった技術が開発され、周囲臓器への照射量をさらに低減させながら照射を病変に集中させることが可能となった<sup>13</sup>。照射技術の進歩によりCRTの治療成績の改善が期待されたが、新しい照射技術を用いたCRTを評価した2020年以降の報告でも、T4食道癌での治療成績は3年OSが20-25%に留まっていた。局所の遺残再発に加え遠隔臓器再発も30%に認められた。腫瘍量が多い症例や多発リンパ節転移を伴う症例では、特にCRT後の予後が不良であった<sup>14-16</sup>。CRTの治療成績改善を目指して、併用化学療法をDCF療法にする、導入化学療法や補助化学療法を組み合わせるなどの治療戦略が試みられているが、現時点までに有効なものは報告されていない。

2021年、切除不能進行再発食道癌を対象に免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 併用化学療法の治療成績が報告された (KEYNOTE-590)<sup>17</sup>。従来の標準レジメンであった5FUとCDDP併用化学療法にICIのpembrolizumabを併用したところ、従来の化学療法より有意に予後が改善し、5年のprogression free survivalが5%と報告された<sup>18</sup>。単に予後が改善しただけでなく、日本人の扁平上皮癌患者に限定すれば、奏効率は56.7%、治療開始9週目の時点で腫瘍が40%以上縮小した (early tumor shrinkage, ETS) 割合が50%以上であった<sup>19</sup>。つまり、治療開始早期から大幅に腫瘍を縮小させる効果が認められた。DCF療法では血液毒性が問題となったが、本レジメンではgrade 3以上の好中球減少の発症が40%未満であった。免疫チェックポイント阻害関連有害事象のリスクはあるが、少ない血液毒性で腫瘍を大幅に縮小させ、かつ長期予後を改善させる効果が認められた。つまり、ICI併用化学療法にはCRTの予後不良因子である①腫瘍量が多い、②リンパ節転移が多発、の双方を制御できる可能性があると考えられる。

当科では、2021年より本レジメンをT4食道癌に対する導入療法として実施してきた。その結果、奏効率、ETS割合ともに62.5%と高い治療効果が認められた<sup>20</sup>。導入当初はconversion手術も行っていたが、有効症例では狭窄が少なく経口摂取が改善されることが多いため、現在Stage IVA症例は図に示すフローチャートで治療を行っている<sup>21</sup>。具体的には、pembrolizumab併用化学療法を2コース行い、奏功例にはさらに2コース追加。CRと判定されればpembrolizumabの投与を継続する。効果が乏しい症例及び部分奏功症例に対してはCRTを行う。根治的CRT後にCRと判定されれば

pembrolizumabの投与を継続する。遺残した場合、手術適応があればsalvage手術、適応外であれば2次化学療法もしくは緩和ケアに移行する。まだ症例数は少ないが、ICI併用化学療法を導入療法としたCRTは有力な治療選択肢になりうると考えている。

低侵襲化が図られたとはいえ食道癌手術は身体に及ぼす影響が大きい。食道を温存しながら根治できれば、患者は大きなメリットを享受できる。この点においてCRTは明らかに優れた治療modalityである。照射技術に進歩に加え、ICIの出現によってCRTの予後不良因子と有害事象双方を制御できる可能性が高まった。現時点では切除不能進行再発食道癌に適応が限られているが、Stage II/IIIにおいても同療法を組み合わせることでCRTの治療効果が高められるであろう。ICI併用化学療法とCRTを組み合わせることで、臓器を温存しながら長期生存が得られる治療法となりうる事が期待される。

#### 引用文献

- Ohtsu A, Boku N, Chin K, et al. Definitive Chemoradiotherapy for T4 and/or M1 Lymph Node Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2915-2921
- Ishida K, Ando N, Yamamoto S, et al. Phase II Study of Cisplatin and 5-Fluorouracil With Concurrent Radiotherapy in Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9516). *Jpn Clin Oncol.* 2004; 34: 615-619
- Kato H, Sato A, Fukuda H, et al. A Phase II Trial of Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn Clin Oncol.* 2009; 39: 638-643
- Kato K, Ito Y, Nozaki I, et al. Parallel-Group Controlled Trial of Surgery Versus Chemoradiotherapy in Patients With Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterol.* 2021; 161: 1878-1886
- Kato K, Muro K, Ohtsu A, et al. Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 1;81(3):684-90
- Mei LX, Mo JX, Chen Y, et al. Esophagectomy versus definitive chemoradiotherapy as initial treatment for clinical stage I esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2022; 35: doab049. doi: 10.1093/dote/doab049.
- Kumagai K, Mariosa D, Tsai JA, et al. Systematic review and meta-analysis on the significance of salvage esophagectomy for persistent or recurrent esophageal squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy. *Dis Esophagus.* 2016; 29: 734-739
- Hara H et al, Tahara M, Daiko H, et al. Phase II feasibility study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil for esophageal squamous cell carcinoma, *Cancer Sci.* 2013 Nov;104(11):1455-60
- Hara H et al, Tahara M, Daiko H, et al. Phase II feasibility study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil for esophageal squamous cell carcinoma, *Cancer Sci.* 2013 Nov;104(11):1455-60
- Yokota T, Kato K, Hamamoto Y, et al. Phase II study of chemoselection with docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy and subsequent conversion surgery for locally advanced unresectable esophageal cancer. *Br J Cancer.* 2016; 115: 1328-34
- Yokota T, Kato K, Hamamoto Y, et al. A 3-Year Overall Survival Update From a Phase 2 Study of Chemoselection With DCF and Subsequent Conversion Surgery for Locally Advanced Unresectable Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020 Feb;27(2):460-467
- Miyata H, Sugimura K, Motoori M, et al. Clinical Implication of Conversion Surgery After Induction Therapy for T4b Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma, *Ann Surg Oncol.* 2019 Dec;26(13):4737-4743
- Lin SH, Wang L, Myles B, et al. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1078-85
- Huang TT et al, Definitive chemoradiotherapy for clinical T4b esophageal cancer - Treatment outcomes, failure patterns, and prognostic factors, *Radiother Oncol.* 2021 Apr;157: 56-62
- Chen B et al, High incidence of esophageal fistula on patients with clinical T4b esophageal squamous cell carcinoma who received chemoradiotherapy: A retrospective analysis, *Radiother Oncol.* 2021 May;158: 191-199
- Habu T et al, Complete response to definitive chemoradiotherapy in unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma, *Esophagus.* 2023 Jul;20(3):533-540 *Ann Gastroenterol Surg.* 2020 Dec 11;5(2):204-214
- Sun JM, Shah MA, Enzinger P, et al. Pembrolizumab plus Chemo-therapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021; 398: 759-71
- Shah MA, Sun JM, Shen L, et al. First-line pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy for advanced esophageal cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-590 study. 2024 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium
- Kato K, Kojima T, Hara H, et al. KEYNOTE-590

- Study Results in Patients from Japan With Untreated Esophageal Cancer After an Additional 1 Year of Follow-Up. 2023 The 77th annual meeting of the Japanese Esophageal Society
20. Hokamura N, Fukagawa T, Fukushima R, et al. Evaluation of pembrolizumab plus cisplatin and fluorouracil in radical treatment for patients with T4b esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2024 Sep; 24(1): 295. doi: 10.1186/s12876-03382-w.
21. Hokamura N, Fukagawa T, Fukushima R, et al. Pembrolizumab plus cisplatin and fluorouracil as induction chemotherapy followed by definitive chemoradiotherapy for patients with cT4 and/or supraclavicular lymph node metastasis (M1Lym) of esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Today.* 2024 May 20. doi: 10.1007/s00595-024-02867-1.

## 外科系医師に聞く非切除療法の開発における放射線治療への期待——膀胱癌

筑波大学 泌尿器科 河原貴史

### はじめに

膀胱癌に対する放射線治療の適応は、筋層浸潤性膀胱がん (cT2-4N0M0) 患者さんに対して行う根治的目的と筋層浸潤性膀胱癌または転移性膀胱癌に対して行う姑息的・緩和的目的とがある。筋層浸潤性膀胱がんに対する標準治療は周術期化学療法と膀胱全摘の外科的治療であるものの膀胱全摘を拒否している、または膀胱全摘の侵襲に耐えられない場合に検討される。

根治的目的においては膀胱癌の治療を目指すとともに膀胱機能温存を両立させる必要があり、姑息的目的及び緩和的目的においては症状コントロールとして出血や疼痛を制御することとある程度の制癌効果を目指す必要がある。今回は根治目的としての放射線治療と姑息的・緩和的としての放射線治療について診療ガイドライン<sup>1</sup>を中心に概説したい。

### 1 筋層浸潤性膀胱癌に対する根治目的としての放射線治療

筋層浸潤性膀胱癌 (cT2-4N0M0) の標準治療は周術期化学療法と膀胱全摘除術とされている。男性の場合、膀胱、前立腺、精嚢、遠位尿管を摘除し、骨盤リンパ節郭清を行う。尿道再発のリスクが高い場合には、尿道摘除術も同時に実施する。女性の場合には、膀胱、子宮、膈壁、遠位尿管、尿道を摘除し骨盤リンパ節郭清を行うのが標準術式とされている。従来、膀胱全摘除術は主に開腹膀胱全摘除術が実施されてきたが、低侵襲手術の普及に伴い、腹腔鏡下膀胱全摘除術とロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘除術に関するエビデンスが充実してきた。開腹手術と比較して腹腔鏡下膀胱全摘除術とロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘除術は手術時間が長い傾向にあるものの出血量が少なく重篤な

合併症の頻度は変わらないとされている。また腫瘍学的転機を比較したRCTでも2年非再発生存率において開腹手術に対するロボット支援下手術の非劣性が明らかとされた<sup>2</sup>。

低侵襲下手術が開発されているものの社会の高齢化に伴い、高齢者やパフォーマンスステータスが低下したフレイル膀胱癌患者が増えてきており、そのような患者に対する膀胱全摘除術を実施するかどうかについて十分検討する必要がある。80歳以上の高齢患者では若年者と比較して術後90日以内周術期死亡率が有意に上昇し、全生存率・癌特異的生存率も年齢とともに低下するというシステムティックレビューの報告されている<sup>3</sup>。高齢者やフレイルに関しても確立された基準や定義は現時点でないが、その治療に際しては慎重な配慮が求められ、治療適応に関しては個々の症例で慎重に検討する必要がある。

上記のように高齢化社会が進む中、高齢、パフォーマンスステータスの低下、あるいは、心疾患や呼吸器疾患などの基礎疾患がある症例に対して膀胱全摘除術を行うか悩まされる状況が多々ある。また身体的に問題がなくても本人や家族が膀胱全摘除術を拒否する場合もあり、外科的治療に変わる治療の確立の社会的なニーズはさらに広がってきている。膀胱温存の手法には、TURBTや、シスプラチンを中心とした化学療法、および、放射線療法があり、積極的に膀胱温存を図るにはこれらを併用した集学的治療を行うのが一般的である。

本邦における膀胱がん診療ガイドラインでは筋層浸潤性膀胱癌に対して膀胱温存集学的治療は推奨されるか?に対してエビデンスの確実性C、推奨の強さ2として推奨している<sup>1</sup>。しかし特に根治療法を目指した

場合には患者側の因子のみでなく、腫瘍側の因子も重要である。本邦のガイドラインでは膀胱温存療法の適応として、腫瘍深達度、悪性度、腫瘍径、腫瘍数、CISの有無、および、水腎症の有無が治療成績において重要な因子で、深達度T3a以下の限局癌（できればT2以下）、腫瘍径3cm以下、そして、CISや水腎症のない症例が望ましいとされている。米国のガイドラインであるNCCNでは腫瘍サイズが小さく、単発で、リンパ節転移がなく、多発CISがないことや腫瘍による中等症から重症の水腎症がないこと、治療前の膀胱機能が温存されていることなどが挙げられている<sup>4</sup>。

化学放射線治療は、米国放射線腫瘍研究グループ (Radiation Therapy Oncology Group: RTOG) による大規模臨床試験をはじめ、これまで多くの施設で施行されてきた治療法で、その治療成績はタキサン系薬剤やゲムシタピンあるいは5-FUを併用した多剤併用療法の導入によって徐々に向上してきている。2014年に報告されたRTOG前向き研究の長期治療成績では、膀胱全摘除術の治療成績とほぼ同等の結果であった<sup>5</sup>。また、膀胱全摘除術との優劣に関して直接比較した前向き臨床試験はないが、プロベンシティ・マッチング法を用いた直接比較解析では5年生存率に有意差を認めず<sup>6</sup>、これまでに施行された複数の後ろ向き比較研究でも有意差を認めいとされている。

さらに、本邦でもいくつかの施設からそれぞれ集学的治療法を用いて高いCR誘導率(80%以上)と膀胱温存症例における長期生存率(5年癌特異生存率70%以上)を報告している<sup>7,9</sup>。本邦及び海外からの報告から腫瘍側の因子として深達度(T3aまでの限局癌)、腫瘍径3cm以下、CISや水腎症のない症例など症例を選択すれば良い成績が得られると考えられる。さらに高齢者、肝・呼吸器・心不全などの基礎疾患のため膀胱全摘除術が適応にならない症例、あるいは、本人が希望しない症例には治療選択肢の1つとして検討されるべきであると思われる。しかし膀胱温存療法が標準治療ではないこと、及び特に腫瘍側の因子が放射線治療の適応とは言い難い症例に対しては本治療を適応する際にはそれぞれの治療法の特徴を説明し、患者と十分なインフォームドコンセントを得て治療を決定することが肝要である。

## 2 筋層浸潤性膀胱癌または転移性膀胱癌に対して行う姑息的・緩和的としての放射線治療

放射線療法は、多くの癌種において根治療法としてのみではなく症状緩和を目的としても広く用いられている。膀胱癌においては、原発腫瘍の局所進展による局所症状(主として膀胱出血や疼痛)の症状緩和と遠隔転移(主として骨転移、脳転移)による症状緩和を目

的に行われることがある。

膀胱癌においては局所症状(主として膀胱出血や疼痛)の症状緩和を目的とした第Ⅲ相試験は少ないものの、大多数の研究において放射線治療による高い症状緩和効果と低い有害事象発生頻度が一致して報告されている<sup>10,11</sup>。特に、原発巣に起因する膀胱出血に対する緩和効果は高く、短期的には出血緩和効果が得られると報告されている。ただし、初期効果は高いものの、6ヵ月目の評価で約7割の患者で再出血が認められ、症状改善後の再増悪までの期間は中央値で6ヵ月と報告されており<sup>12</sup>、長期制御は期待し難いことが課題である。

## 終わりに

今回膀胱癌を対象として根治目的としての放射線治療と姑息的・緩和的としての放射線治療について概説した。最近では転移性尿路上皮がんなどで開発が進んでいる免疫チェックポイント阻害剤や免疫複合体薬を併用した放射線治療が筋層浸潤性膀胱癌に対して治療が進んでおり根治目的及び症状緩和においてもより有効で治療効果が上がってくることを期待したい。

## 引用文献

1. 日本泌尿器科学会 膀胱がん診療ガイドライン 2019年版 医学図書出版
2. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, et al.: Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 391: 2525-2536, 2018
3. Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J, et al.: Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients: A Systematic Review. *Eur Urol* 73:40-50, 2018
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology bladder cancer ver.5 2024. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf)
5. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al.: Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 32:3801-3809, 2014
6. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, et al.: Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. *J Clin Oncol* 35:2299-2305, 2017
7. Koga F, Kihara K, Yoshida S, et al.: Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node dissection against muscle-invasive bladder cancer: oncological outcomes of the initial 46 patients.

- BJU Int 109:860-866, 2012
8. Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, et al.: Background Variables for the Patients with Invasive Bladder Cancer Suitable for Bladder-preserving Therapy. Jpn J Clin Oncol 37:852-857, 2007
  9. Azuma H, Inamoto T, Takahara K, et al.: Novel bladder preservation therapy with OsakaMedical College regimen. J Urol 193:443-450, 2015
  10. Fletcher A, Choudhury A and Alam N: Metastatic bladder cancer: a review of current management. ISRN Urol 2011:545241, 2011
  11. Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO, et al.: A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. International journal of radiation oncology, biology, physics 47:379-388, 2000
  12. Lacarriere E, Smaali C, Benyoucef A, Pfister C and Grise P: The efficacy of hemostatic radiotherapy for bladder cancer-related hematuria in patients unfit for surgery. Int Braz J Urol 39:808-816, 2013

## 外科系医師に聞く非切除療法の開発における放射線治療への期待

大阪国際がんセンター 消化器外科 賀川義規

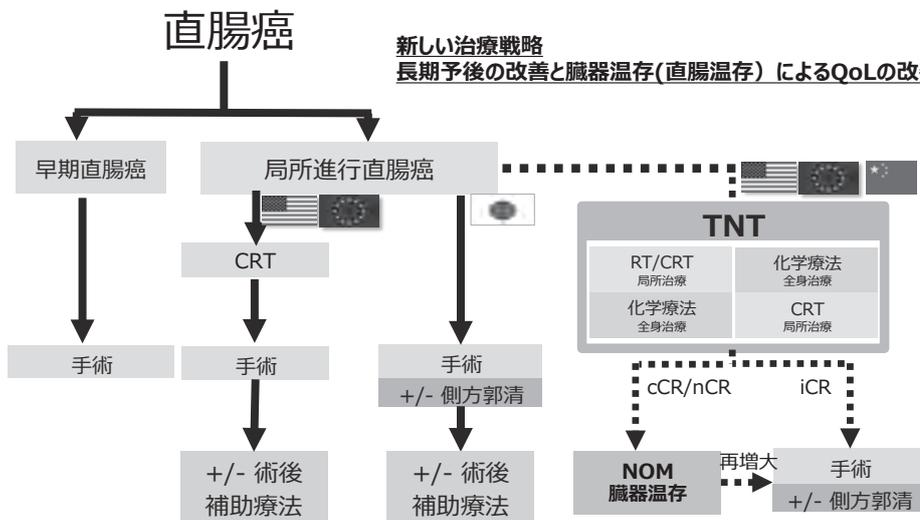
### はじめに

日本で年間53,000人が直腸癌に罹患する。このうち臨床病期II・III期の局所進行直腸癌患者は、約60%の32,000人程度と推定されている。直腸癌の手術治療は、永久人工肛門になることや、排尿・性功能障害が生じる可能性に加えて、肛門機能低下による頻便・便秘失禁などの排便障害が必発であり、直腸癌患者の術後Quality of Life (QoL) は著しく低下する。日本での標準治療は、「直腸間膜切除+自律神経温存側方郭清」である。一方、欧米や中国では手術前に放射線治療と化学療法を行うTotal neoadjuvant therapy (TNT) と、

TNTが著効した患者には、非手術管理 (NOM: Non-Operative Management) を行う新しい治療戦略が開発されている (図1)。日本の大腸がん治療ガイドラインでは、TNTとNOMは「行わないことを弱く推奨する」となっているが、日本ではTNTとNOMの臨床試験が行われ実装に向かっていく。日本における非切除療法の現状と展望について紹介する。

### 開発の背景

欧米では、直腸間膜全切除と放射線(化学)療法(RT/CRT: radiotherapy/chemoradiotherapy)による



TNT: total neoadjuvant therapy, RT: radiotherapy, CRT: chemoradiotherapy, NOM: non-operative management, cCR: clinical complete response, nCR: near complete response, iCR: incomplete response

図1 直腸癌に対する標準治療と新しい治療戦略である TNT

ランダム化第3相試験が行われてきたが、RT/CRT単独では遠隔転移の制御や全生存期間の延長を達成することが出来なかった。このため、遠隔転移を制御するために術前にRT/CRTと補助化学療法を手術前に実施するTNTの開発に移行していった。TNTは遠隔転移の制御や全生存期間の延長のみならず、局所制御も改善した。CRT単独では、病理学的完全奏効率(pCR: pathological complete response)は10~15%程度であったが、TNTでは30%弱のpCR率が得られ、直腸癌の非切除療法にも開発が進んできた。遠隔転移の制御、局所再発の制御が目的に始まったTNTであるが、pCRの向上から臓器温存によるQoLの維持が期待できるようになった。

### TNTとNOMのエビデンス

TNTの大規模ランダム化第III相試験(RAPIDO、PRODIGE-23、STELLAR)では、従来の術前CRTと比較し遠隔転移の有意な減少、無病生存期間の改善や全生存期間の改善が報告された。また、TNT後にNOMを許容したOPRA試験では、TNT後に再評価を行い奏効に応じてcomplete clinical response(cCR)、near CR、incomplete response(iCR)の3群に分類し、iCRの患者は直腸間膜全切除が推奨され、cCRとnCRの多くの患者は非手術管理(NOM)が推奨された。3年の臓器温存割合は、cCR、nCR、iCRでそれぞれ79%、52%、7%であり、全体で47%の患者に臓器温存が可能であった。また、NOM中の局所再増大は2年以内がほとんどであり、再増大時に手術しても長期予後を悪化させないと報告されている。

### TNTやNOMのプロトコール

TNTの標準化された治療プロトコールはない。TNTにおいて、化学療法先行か、放射線治療先行化については、OPRA試験では、放射線治療先行と化学療法先行のTNTにランダム化されており、3年の臓器温存割合は放射線治療先行の方が高かった(53% vs 41%)。これは、放射線治療終了から再評価までの期間が放射線治療の方が長いと考えられている(約30週vs約10週)。TNTにおける短期放射線治療(SCRT: short course RT, 25Gy/5fr)と長期放射線化学療法(LCRT: long course RT, 50.4Gy/28fr)の比較は、ドイツでのACO/ARO/AIO-18.1試験で検証中であり、その結果が待たれる。NOMも標準プロトコールがなく、安全なNOMを実装するにはさらなるエビデンスの創出が必要である。

### TNTにおける放射線治療

照射量(25Gy vs 50.4Gy)、照射方法(3D照射vs IMRT)、照射体位(腹臥位、仰臥位)、照射野(直腸傍リンパ節、側方リンパ節、上方リンパ節)などの標準化はこれからである。OPRA試験の結果からは、治療前MRIで側方リンパ節転移陽性であった患者の約半数はTNT後に消失しており、放射線治療のリンパ節転移への有効性も高い。一方、TNTではRT後またはCRT前後に化学療法を行うため、下痢の有害事象が増加すると報告されている。放射線治療による下痢など有害事象に対する予防策の啓発も重要と考える。また、放射線治療に免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬の併用で放射線治療の感度を増強し有効性を上げる治療開発も進んでいる。IMRT-VMAT時代における放射線治療の標準化と個別化による安全性と有効性の向上が今後期待される。

### 世界と日本の開発状況

日本ではこれまで直腸癌に対する術前RT/CRTの実施率は低く、実臨床でのTNTの経験がほとんどなかった。TNTにおいては、多施設前向き第II相臨床試験としてSCRT後に化学療法6コースを実施するTNTの安全性と有効性を検討するENSEMBLE-1試験が実施され、pCR割合は30%であり、pCR+cCRは43%であった<sup>1</sup>。また、LCRT後に化学療法を4コース実施するENSEMBLE-2試験では、24%であり、pCR+cCRは36%であった<sup>2</sup>。日本での直腸間膜全切除と側方郭清とTNTとを検証するJCOG2207やTNTとNOMの標準化を目指したENSEMBEL試験<sup>3</sup>が、第III相試験として現在進行中である。世界でも中国を中心に免疫チェックポイント阻害薬を付加したTNTの第III相試験が進行中である(図2)。

### 今後の展望

NOMの安全性を支持するエビデンスが増加するにつれ、手術を回避し直腸や肛門を温存(臓器温存)しながら根治を目指す治療法への関心が世界的に高まっている。NOMにおける放射線治療の安全性と有効性の向上への期待は高い。日本、アメリカ、ドイツ、ブラジルとの治療前に個別化された至適治療を目指す国際コラボレーションも始まっている<sup>4</sup>。日本でもTNTとNOMが局所進行直腸癌の選択肢の一つとなり、長期予後の改善とQoLの改善となることを期待したい。

### 参考文献

1. Kagawa Y, Watanabe J, Uemura M, Ando K, Inoue A, Oba K, et al. Short-term outcomes of a prospective multicenter phase II trial of total neoadjuvant

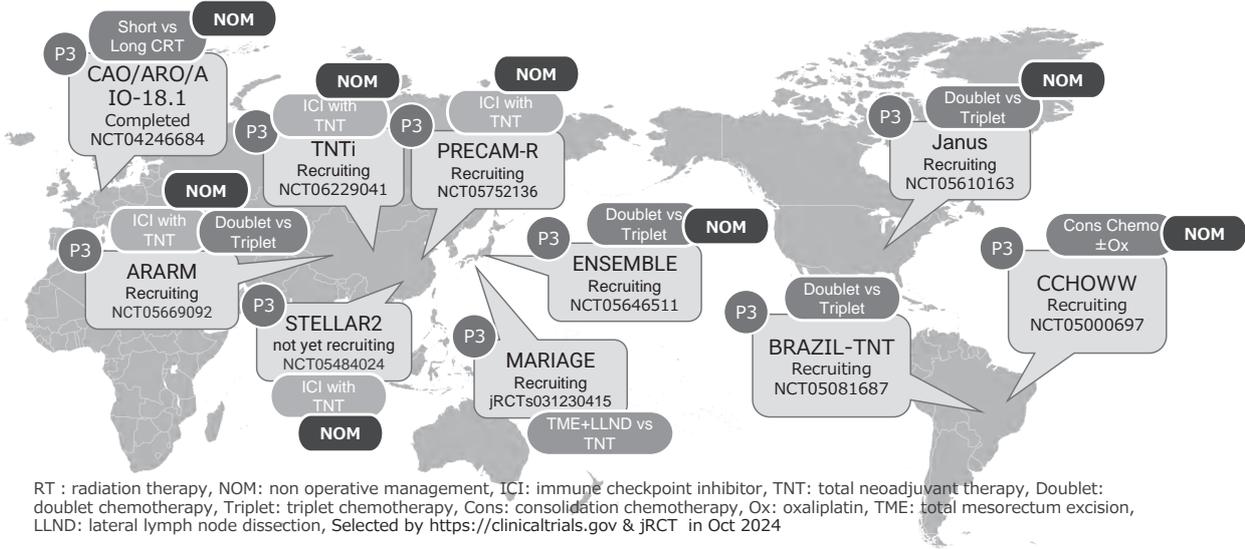


図2 日本と世界のTNTの開発状況

- therapy for locally advanced rectal cancer in Japan (ENSEMBLE-1). *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2023.
2. Kagawa Y, Ando K, Uemura M, Watanabe J, Oba K, Emi Y, et al. Phase II study of long-course chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer in Japan: ENSEMBLE-2. *Ann Gastroenterol Surg*. 2024;00:1-9.
  3. Watanabe J, Kagawa Y, Chida K, Ando K, Kotani D, Oba K, et al. Phase III trial of short-course radiotherapy followed by CAPOXIRI versus CAPOX in locally advanced rectal cancer: the ENSEMBLE trial. *ESMO Gastrointestinal Oncology*. 2023;1:9-14.
  4. Kagawa Y, Smith JJ, Fokas E, Watanabe J, Cercek A, Greten FR, et al. Future direction of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024.