

肺腫瘍に対する RFA 治療の臨床試験による評価

松岡利幸¹

要旨——近年、悪性肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法 (RFA) の臨床応用が注目されている。そこで、原発あるいは転移性肺癌に対する本療法の安全性と有効性の評価を目的に、多施設共同第 I/II 相臨床試験を行った。主な適格対象は、根治切除困難で、かつ治療前 FDG-PET で異常集積を認める長径 1~2.5 cm の病変とした。径の測定が困難な病変や縦隔、胸膜、5 mm 径以上の気管支・血管に接する病変は除外した。局所麻酔にて、画像ガイドで経皮的に病変に電極を刺入し、低出力から徐々に出力を上昇させて ablation を行う。必要な場合、病変全体を凝固範囲に含むよう、複数個所で凝固を実施する。安全性の評価を、術前後の患者観察や CT, MRI, 血液生化学検査, 呼吸機能検査などで行った。また有効性の評価を、術後 3 ヶ月と 6 ヶ月と術前の FDG-PET にて、異常集積の視覚評価で行った。現在までにデータが得られた 30 例 (原発 6 例, 転移 24 例) の平均病変径は 1.53 cm であった。46.7% に気胸が生じたが、胸腔内チューブ挿入は 1 例のみで、重篤な有害事象の報告をみなかった。FDG-PET による有効率は 91.7% であった。今後、さらに詳細な最終解析を進めていく予定である。(肺癌. 2008;48:765-769)

索引用語——肺癌, ラジオ波凝固療法 (RFA), 臨床試験

Assessment of Radiofrequency Ablation for Lung Cancer on the Basis of Clinical Study

Toshiyuki Matsuoka¹

ABSTRACT——Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) for malignant lung tumors become increasingly widespread. We therefore conducted a multi-center phase I/II clinical study to evaluate its safety and efficacy. Eligibility criteria included a lesion of longer axis 1-2.5 cm with abnormal accumulation on FDG-PET and of which was also considered to be difficult to curatively resect. Lesion of the diameters of which was difficult to measure, and close to the mediastinum, pleura or major blood vessels or bronchi larger than 5 mm is excluded. Percutaneous puncture was performed under image guidance using local anesthesia. Output power is gradually elevated from a low power. Overlapping ablation is carried out if necessary to cover the entire lesion. Safety was evaluated before and after the procedure by patient observation, CT, MRI, blood biochemical tests, respiratory function test and so on. The efficacy was evaluated by visual analysis of abnormal accumulation of FDG-PET before the procedure, 3 months later and 6 months later. Of the 30 cases (primary 6, metastasis 24) reported until now, the mean diameter was 1.53 cm. Pneumothorax was observed in 46.7% and a chest tube needed to be inserted in one case of them. There were no severe complications. The rate of efficacy evaluated by FDG-PET was 91.7%. Data should be analyzed in more detail in the future. (JLJC. 2008;48:765-769)

KEY WORDS——Lung cancer, Radiofrequency ablation (RFA), Clinical study

¹大阪市立大学大学院医学研究科放射線医学教室。
別刷請求先：松岡利幸, 大阪市立大学大学院医学研究科放射線医学教室, 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3.

¹Department of Radiology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Japan.

Reprints: Toshiyuki Matsuoka, Department of Radiology, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

背景

ラジオ波凝固療法 (RFA: radiofrequency ablation) とは、病変に刺入した電極針に 460~480 kHz のラジオ波を通電し、発生する高熱により針周囲の組織を凝固壊死させる治療法である。肝腫瘍に対する RFA は既に保険適応になっており、低侵襲性局所治療法として広く普及し、良好な腫瘍制御成績が報告されている。^{1,2}

肺の場合、腫瘍は熱伝導率が低い空気に囲まれる。発生した熱は局所に留まって治療効果の向上に有利に作用し、一方周囲への熱拡散が生じにくいことから肺実質の熱損傷が小範囲に限られると推測され、肺腫瘍も RFA に適しているのではないかと考えられた。Goldberg ら,³ Asai ら⁴ が動物実験で肺腫瘍への RFA の応用の可能性を示し、2000 年に Dupuy ら⁵ が臨床例を報告した。

CT の普及など近年の画像診断法の発達に伴い、原発あるいは転移性の小肺癌に遭遇する機会が増加している。これら小肺癌の根治治療は、無論外科的切除術である。しかし、高齢者や過去の肺切除術で呼吸機能低下を来している症例、胸膜癒着を来している症例では切除術の適応が限定される。このような患者に対し RFA が有効との報告が散見され、本法が新たな治療法になりうる可能性があると考えられる。^{6,9} しかし、初期経験の報告が多く、確立した成績の報告がなされていない。今後さらに増加すると予測される小肺癌、ならびに高齢者や全身状態不良の肺癌あるいは転移・再発肺癌症例に対する治療法を進歩させる上で、RFA の可能性を評価することは重要と考えられる。

このような背景のもとに、肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法 (RFA) の安全性ならびに臨床的有効性を評価する目的で、「悪性肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第 I/II 相臨床試験」が立案された。なお、今回の試験では、根治的切除が困難な症例のみを対象に、RFA の安全性に加え根治性の可能性を評価するため、対象病変の長径を 1.0 cm 以上かつ 2.5 cm 以下とした。また、RFA 後の CT では病変と周囲実質はともに治療の影響で高濃度域となるため、径の測定による効果判定法では評価が困難である。そこで、FDG-PET による効果判定法を採用した。

本臨床試験は、厚生労働省がん研究助成金「がん治療における IVR の技術向上と標準化に関する研究」班として組織された JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) (グループ代表者 荒井保明: 現国立がんセンター中央病院放射線診断部) による、多施設共同試験の一つとして実施された。

1. 臨床試験

1-1. 目的

1) Primary endpoint: 安全性の評価。

安全性の評価については、「NCI-CTC: National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 2.0 の grade 4 以上ならびにこれに該当する重篤な有害反応の発生頻度の確認」と定義し、発生頻度 34% 未満を「許容できる安全性」とする。

2) Secondary endpoints: 臨床的有効性の評価。有害事象の発現頻度と程度。

有効性については、本治療手技の一部以上が施行された全症例において、FDG-PET による最良総合効果が著効または有効であった症例の割合を有効率とする。

1-2. 患者選択

登録患者の適格は以下の規準によった。

選択規準 (抜粋)

- 1) 組織学的に確認された悪性肺腫瘍で根治的切除が困難な症例。または原発巣が組織学的に確認され、経過および画像所見から診断された転移性肺腫瘍で根治的切除が困難な症例。
- 2) 対象とする病変が、CT 肺野条件にて長径 1.0 cm 以上かつ 2.5 cm 以下の症例。
- 3) FDG-PET にて標的病変に悪性病変と診断される異常集積が認められる症例。
- 4) CT 上、5 mm 径以上の肺内血管を損傷することなく標的病変を穿刺可能である症例。
- 5) 臨床的に明らかな出血傾向、凝固異常がなく、主要臓器の機能が保持されている症例。
- 6) PS が 0, 1, 2 で、2 ヶ月間以上の生存が見込める症例。
- 7) 患者本人から文書による同意が得られている。

除外規準 (抜粋)

- 1) CT 上、病変径の測定が困難な症例。
- 2) CT 上、GGO (ground-glass opacity) を呈する症例。
- 3) 病変が心、縦隔、胸膜および 5 mm 径以上の気管支・血管に接している症例。
- 4) 活動性の炎症や感染を合併している症例。
- 5) 心臓ペースメーカーを留置している症例。
- 6) 担当医が本試験の対象として不適当と判断した症例。

1-3. 症例登録

予定登録例数を 33 例とし、登録はオンラインで UMIN 内に置かれた JIVROSG のサイトから登録を行う。登録後、事務局から登録施設に CRF (case report form) (Figure 1) が郵送され、施設が記入した CRF を事務局に FAX する。

本試験では、安全性の評価として段階式症例登録を行う。すなわち、3 例毎に 4 週間の観察期間を設け、重篤な

プロトコール名 JIVROSG-0203 (LRFA-I/II)			
肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第 I/II 相臨床試験			
患者イニシャル姓	名	カルテ番号	
症例登録日	年	月	日
施設名		担当医	

患者背景

生年月日 年月日 年齢 才 性別 男性、女性

身長 cm 体重 kg

PS (ECOG) 0, 1, 2, 3

0 無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。
 1 軽度の症状があり、肉体的労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。
 2 歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50%以上は起居している。
 3 身の回りのある程度はできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床している。

合併症 無、有() アレルギー歴 無、有()

臨床診断名 原発性肺癌、転移性肺癌、その他、組織型()

自覚症状 無、有()

原発部位 肺、その他() 原発巣の残存 無、有

肺腫瘍の数 単発、多発

患側肺の状態 他病変なし 切除術の既往 無、有

他病変あり 胸膜病変 無、有()

肺気腫 無、有

その他 無、有()

検査所見

心電図検査 異常無し、有り() 血液ガス検査 異常無し、有り()

呼吸機能検査 異常無し、有り()

自覚症状

胸痛 無、有 血痰 無、有 その他 無、有()

記入日 年月日 記入者名

Figure 1. A sample of CRF (case report form). After registration, CRF is mailed to the facility. The CRF is filled in and faxed to the data center.

有害事象 (NCI-CTC version 2.0 の grade 4 以上あるいはこれと同等の有害事象) の発生が 1/3 以下であることを確認した上で順次 3 例毎に登録を追加する。計 9 例における重篤な有害事象発生が 3 例以下であれば、以後は目標症例数に向けての登録を行う。各段階における重篤な有害事象の発生頻度が上記の条件を超える場合には、試験の継続について協議する。

1-4. 治療手技

画像ガイド下に経皮的穿刺を行い、電極針が病変に命中したことを画像にて確認の上でラジオ波の通電を開始する。電極針の形状は単針型、展開型のいずれも可とする。ラジオ波出力は 10~40 W の低出力で開始し、最高出力は原則として 100 W 以下で、10 W/1 分以下の割合で徐々に出力を上げる。局所麻酔で実施するが、硬膜外麻酔や手技中の鎮痛薬併用は許容される。

		Before RFA	After RFA			
		Within 1 week	Within 1 week	4 weeks	3 months	6 months
Symptom		○	○	○		
PS (ECOG)		○	○	○		
Clinical study	Blood	○	○	○		
	Biochemistry	○	○	○		
	Coagulation	○				
	Blood gas	○	○			
	ECG	○				
	Respiratory function	○	○			
Imaging study	Chest XP(F/L)	○	○			
	Head MRI	○*		○*		
	Chest CT	○*	○	○	○	○‡
	FDG-PET	○*			○†	○†

*: Within 4 weeks

†: ±4 weeks

‡: Every 3 months

Figure 2. A study progress chart. Observation items are carried out on the basis of this calendar.

Table 1. Judgement by FDG-PET

3 months later	6 months later	Final judgement
Grade 1	Grade 1	CR
Grade 1	Grade 2	PR
Grade 1	Grade 3	NR
Grade 2	Grade 1	CR
Grade 2	Grade 2	PR
Grade 2	Grade 3	NR
Grade 3	Grade 1	CR
Grade 3	Grade 2	PR
Grade 3	Grade 3	NR

CR: complete response, PR: partial response, NR: no response.

Table 2. Characteristics of Tumors

Primary n=6	Metastasis n=24
adenocarcinoma 3	colorectal cancer 9
squamous cell carcinoma 1	lung adenocarcinoma 5
not mentioned 2	breast cancer 2
	uterine cancer 1
	ovarian cancer 1
	esophageal cancer 1
	gastric cancer 1
	renal cell carcinoma 1
	hypopharyngeal cancer 1
	not mentioned 2

病変全体が凝固範囲に含まれるよう、必要であれば複数箇所を穿刺してラジオ波の通電を行う。通電したすべての個所で凝固が完了し、電極針を抜去した時点で手技は終了である。

1-5. 安全性の評価と観察項目

治療前後の観察項目と観察期間を Figure 2 に示す。有害事象の観察は手技終了後 4 週まで行う。有害事象の評価には、NCI-CTC version 2.0 (日本語訳 JCOG: Japan Clinical Oncology Group 版-第 2 版) を用いる。

1-6. 有効性の判定

治療前の FDG-PET 画像をベースラインとして、治療後 3 ヶ月目、6 ヶ月目に以下の grading を行い、Table

1 によって総合判定する。

Grade 1: 異常集積の明らかな減少(胸椎周囲軟部組織と同等以下) あるいは消失。

Grade 2: 異常集積の減少はあるが残存している。

Grade 3: 異常集積が不変あるいは増強している。

2. 集計結果

2004 年 3 月 1 日から登録受付を開始し、2006 年 9 月 13 日に 33 例目が登録された。本試験には全国から 21 施設の参加があったが、三重大学、大阪市立大学、群馬大学、奈良県立医科大学、関西医科大学、岡山大学、四国がんセンター、琉球大学の 8 施設から症例登録がなさ

Table 3. Adverse Events

No. of pts with adverse event n=14	
pneumothorax	14 (Grade 2: 1, Grade 1: 13)
hematemesis*	1 (Grade 1: 1)
no adverse events	16

*: One patient had both pneumothorax and hematemesis.

れた。

現在までに提出があった30例の中間集計結果は以下の通りである。

2-1. 症例の背景

男性14例、女性16例であり、平均年齢は65.1(36~84)歳であった。病変の診断は原発肺癌6例、転移腫瘍24例 (Table 2)、平均長径は1.53 (1.0~2.5) cmであった。

2-2. 手技

使用された電極針は焼灼径2 cmの単針型12例、3 cmの単針型11例、展開径2 cmの展開型5例、未記載2例で、1病変に施行された治療箇所は1ヶ所18例、2ヶ所7例、3ヶ所以上5例であった。また、1病変に対する総通電時間は平均19分39秒(9分00秒~41分30秒)であった。

2-3. 有害事象

治療中の有害事象をTable 3に示す。有害事象を認めなかったのは16例、最も頻度の高い有害事象は気胸の46.7%であった。胸腔内チューブを挿入する必要があったのはそのうち1例(3.3%)のみで、重篤な有害事象はみられなかった。

治療から31日目以降の重篤な有害事象として、32日目のAVMからの頭蓋内出血、9ヶ月後の肺結核、9~12ヶ月後の難治性気胸が報告され、本治療との関連を検討中である。

2-4. FDG-PETによる臨床的有用性の評価

治療手技は30例中全例で完了し、手技の成功率は100%であった。

治療後病変が空洞化して判定が不可能であった2例と未記載の4例を除外した24例において、治療の有効率は91.7%であった (Table 4)。

3. 今後の予定

CRFの回収をできるだけ早く終え、最終集計を行う。今回の中間解析結果から、本法は適応の選択を誤らな

Table 4. Efficacy Assessments

CR	9
PR	13
NR	2
not evaluated (cavity formed)	2
not mentioned	4

れば比較的安全に実施できると考えるが、Gradeの低い有害事象について個々の頻度を分析していく。FDG-PETによる臨床的有用性の判定では、低侵襲治療法として悪くない成績と考えている。現在、探索的に治療の1年後までのCTにおける治療部位の縮小の有無と、FDG-PETでの有用性の関係を調査中である。最終解析がまとまり次第、報告の予定である。

REFERENCES

- Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology*. 2003;226:441-451.
- Chen MH, Wei Y, Yan K, Gao W, Dai Y, Huo L, et al. Treatment strategy to optimize radiofrequency ablation for liver malignancies. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:671-683.
- Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, McCloud TC. Radio-frequency tissue ablation of VX2 tumor nodules in the rabbit lung. *Acad Radiol*. 1996;3:929-935.
- Asai T, Tanigawa N, Tanabe MJ. Radiofrequency thermal coagulation therapy for lung tumors: an experimental study. *Ryuky Med J*. 1997;17:203-209.
- Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:57-59.
- Sewell PE. Radiofrequency ablation for extrahepatic disease. *JVIR*. 2002;13(Suppl):123-127.
- 松岡利幸, 豊島正実, 山本 晃, 大山嘉将, 大隈智尚, 田中佐織, 他. 肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法. 日本IVR会誌. 2002;17:327-334.
- Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, Lee YC, Chung GH, Han YM, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary report. *Radiology*. 2004;230:125-134.
- Yasui K, Kanazawa S, Sano Y, Fujiwara T, Kagawa S, Mimura H, et al. Thoracic tumors treated with CT-guided radiofrequency ablation: initial experience. *Radiology*. 2004;231:850-857.