

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2013

課題番号：21591595

研究課題名(和文) 大腸癌肺転移に対する経皮的ラジオ波凝固療法と肺切除の無作為化臨床比較試験

研究課題名(英文) Radifrequency ablation for resectable colorectal lung metastasis: A prospective clinical trial

研究代表者

山門 亨一郎 (Yamakado, Koichiro)

三重大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：20263022

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：切除可能な大腸癌肺転移症例を対象として、ラジオ波焼灼術(以下RFA)の有用性を検討する多施設前向き臨床試験を行った。主目的を3年生存率とした。平成26年4月に目標症例の70症例を登録することができた。今後3年間の経過観察を行い、RFAが患者の予後に寄与するかを検討する。結果は平成29年にあきらかになる。

研究成果の概要(英文)：This prospective clinical trial was undertaken to evaluate the clinical utility of lung radiofrequency ablation (RFA) used for the treatment of resectable colorectal lung metastases. The primary endpoint of this study was the 3-year overall survival. Seventy patients were enrolled in April 2014. The results will be opened in 2019.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：大腸癌 転移性肺がん ラジオ波焼灼術

1. 研究開始当初の背景:大腸癌は本邦でも増加傾向にあり、癌死因の上位を占める。根治手術を受けた大腸癌症例でも40-50%で再発がおり死因となる。肺は肝に次いで遠隔転移の多い臓器で、10-20%の症例で肺転移が起こると報告されている。大腸癌肺転移症例では手術のみが長期生存の見込める唯一の治療法である。しかし肺転移の多発傾向や肺外転移の存在のため、肺手術の恩恵を受ける患者は2-4%にすぎない。それゆえ肺転移患者の一般的な治療として全身化学療法が普及してきた。近年の全身化学療法の進歩により生存期間は延長しているが、生存期間中央値は14.8-21ヶ月程度であり十分な成績とは言えない。一方、近年放射線治療の進歩はめざましいものの転移性肺腫瘍に対する有用性は確立されてはいない。

ラジオ波凝固療法(radiofrequency ablation, 以下RFA)はラジオ波で発生する高熱により病変を凝固壊死させる治療法である。局所麻酔下で経皮的に施行可能で、治療時間も1ないし2時間程度と短時間で施行可能である。しかも画像誘導下に正確に施行することにより、低侵襲で外科切除に匹敵する根治的効果が期待される。RFAの肺腫瘍への応用は2000年にDupuy等が最初に報告してから多数の報告がみられる。切除不能大腸癌肺転移に対しても数編の報告が既になされている。Lencioni等の行った前向き試験で安全性はほぼ確立されたといつてよい。切除不能肺転移症例を対象にした報告では、3年生存率は46-57%程度とされている。予後因子として腫瘍の大きさと肺外転移の有無が重要な因子とされている。腫瘍径が3cm以下で転移が肺のみに限局していれば、3年生存率78%と良好な成績も報告されている。肺切除の3年生存率は55%程度であるから、肺RFAの成績は肺切除の成績と遜色ない。

2. 研究の目的:今回の臨床試験では、いわゆる切除可能症例を対象として、RFAが現在の標準治療とされている肺切除に劣らない3年生存率が得られるか否かを検討する。肺転移の新しい治療を開拓することになり非常に意義深いものと考えられる。本研究の主目的は3年生存率、副次的目的は、安全性、3年癌関連生存率、3年無再発生存率、局所再発率、呼吸機能変化とした。

3. 研究の方法:対象は、以下の条件をすべて満たす症例とした。1)(a)大腸癌原発巣が制御されている。(b)経過および画像所見から肺転移と考えられる病変が出現した症例。(肺病変については組織学的確定診断を必ずしも必要としないが、原発性肺癌との鑑別を要する場合には施行する)(c)肺以外に転移病変が認められない、または局所治療済みである。(d)RFAによって肺転移巣の局所制御が可能であると判断された症例。(e)呼吸器外科医によって切除可能であると判

断された症例。2)CT肺野条件にて5個以下の長径3.0cm以下の標的病変を有する。なお必要に応じて冠状断、矢状断を作成し、前記長径の基準を満たすことを確認する。3)治療前4週以内にPET検査がなされている。4)主要臓器機能が保たれている。

白血球数 3000/mm<sup>3</sup>, 血小板数 100,000/mm<sup>3</sup>, Hgb 8.0g/dl, 血清Cr 2.0mg/dl, PaO<sub>2</sub> 70mmHg (Room air) または SpO<sub>2</sub> 93%, 血清bil 2.0mg/dl, 5)同意取得時の年齢が20歳以上である。6)PSが0, 1である。7)1年以上の生存が見込める。8)患者本人から文書による同意が得られている。RFAは十分な局所麻酔の後画像ガイド下に経皮的に電極針を刺入し、病変内に電極針が留置されたことを確認後、ラジオ波の通電を開始した。腫瘍全体の凝固が完成されたと判断された時点で治療を終了した。

4. 研究成果:平成26年4月に目標症例の70症例を登録することができた。今後3年間の経過観察を行い、RFAが患者の予後に寄与するかを検討する。結果は平成29年にあきらかになる。

#### 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計16件)

Soga N, Hori Y, Yamakado K, Ikeda H, Imai N, Kageyama S, Nakase K, Yuta A, Hayashi N, Shiku H, Sugimura Y. Limited expression of cancer-testis antigens in renal cell carcinoma patients. *Mol Clin Oncol*. 2013 Mar;1(2):326-330. Epub 2012 Nov 19. PMID: 24649170

Yamakado K, Matsumine A, Nakamura T, Nakatsuka A, Takaki H, Matsubara T, Asanuma K, Sudo A, Sugimura Y, Sakuma H. Radiofrequency ablation for the treatment of recurrent bone and soft-tissue sarcomas in non-surgical candidates. *Int J Clin Oncol*. 2013 Nov 28. [Epub ahead of print] PMID: 24287606 [PubMed - as supplied by publisher]

Yamakado K, Takaki H, Nakatsuka A. Rib fractures after radiofrequency and microwave ablation of lung tumors. *Radiology*. 2013 Dec; 269(3):946. doi: 10.1148/radiol.13131612. PMID: 24261503

Yamanaka T, Takaki H, Nakatsuka A, Uchida K, Junji U, Fujimori M, Hasegawa T, Yoneda M, Shiraiishi T, Sakuma H, Yamakado K. Radiofrequency Ablation After Arterial Injection of Miriplatin-Iodized Oil Suspension Into Swine Liver: Ablative

Zone Size and Tissue Platinum Concentration. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Nov 15. [Epub ahead of print] PMID: 24232037 [PubMed - as supplied by publisher] Related citations

Takaki H, Soga N, Kanda H, Nakatsuka A, Uraki J, Fujimori M, Yamanaka T, Hasegawa T, Arima K, Sugimura Y, Sakuma H, Yamakado K. Radiofrequency ablation versus radical nephrectomy: clinical outcomes for stage T1b renal cell carcinoma. *Radiology*. 2014 Jan;270(1):292-9. doi: 10.1148/radiol.13130221. Epub 2013 Oct 28. PMID: 23925272 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Nakamura T, Matsumine A, Yamakado K, Takao M, Uchida A, Sudo A. Clinical significance of radiofrequency ablation and metastasectomy in elderly patients with lung metastases from musculoskeletal sarcomas. *J Cancer Res Ther*. 2013 Apr-Jun;9(2):219-23. doi: 10.4103/0973-1482.113358. PMID: 23771362 [PubMed - indexed for MEDLINE] Free Article

Kodama H, Yamakado K, Takaki H, Suzawa N, Yamada T, Takeda K. Impact of 18F-FDG-PET/CT on treatment strategy in colorectal cancer lung metastasis before lung radiofrequency ablation. *Nucl Med Commun*. 2013 Jul;34(7):689-93. doi: 10.1097/MNM.0b013e328361cd28. PMID: 23636294 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Yamanaka T, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, Fujimori M, Hasegawa T, Sakuma H, Yamakado K. Response to "the use of radiofrequency ablation in gastrointestinal stromal tumor". *J Vasc Interv Radiol*. 2013 May;24(5):751. doi: 10.1016/j.jvir.2013.02.025. PMID: 23622045

Tempaku H, Takao M, Shimamoto A, Murashima S, Yamakado K, Nakamura T, Matsumine A, Shimpo H. Outcome for pulmonary metastases from malignant osteogenic and soft tissue sarcomas. *Kyobu Geka*. 2013 Apr;66(4):311-4. PMID: 23575184 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Takaki H, Yamakado K, Nakatsuka A, Yamada T, Shiraki K, Takei Y, Takeda K. Frequency of and risk factors for complications after liver radiofrequency ablation under CT fluoroscopic guidance in 1500 sessions: single-center experience. *AJR Am J*

*Roentgenol*. 2013 Mar;200(3):658-64. doi: 10.2214/AJR.12.8691. PMID: 23436859 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Suzawa N, Yamakado K, Takao M, Taguchi O, Yamada T, Takeda K. Detection of local tumor progression by (18)F-FDG PET/CT following lung radiofrequency ablation: PET versus CT. *Clin Nucl Med*. 2013 Apr;38(4):e166-70. doi: 10.1097/RLU.0b013e31828166f6.

PMID: 23429399 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Fujimori M, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, Yamanaka T, Hasegawa T, Shiraki K, Takei Y, Sakuma H, Yamakado K. Survival with up to 10-year follow-up after combination therapy of chemoembolization and radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: single-center experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 May;24(5):655-66. doi: 10.1016/j.jvir.2012.12.009. Epub 2013 Feb 18. PMID: 23428356

Hasegawa T, Takaki H, Miyagi H, Nakatsuka A, Uraki J, Yamanaka T, Fujimori M, Sakuma H, Yamakado K. Hyaluronic acid gel injection to prevent thermal injury of adjacent gastrointestinal tract during percutaneous liver radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Aug;36(4):1144-6. doi: 10.1007/s00270-013-0546-x. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23354960 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Yamanaka T, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, Fujimori M, Hasegawa T, Sakuma H, Yamakado K. Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastrointestinal stromal tumor. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Mar; 24(3): 341-6. doi: 10.1016/j.jvir. 2012.11.021. PMID: 23352855 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, Yamanaka T, Fujimori M, Hasegawa T, Arima K, Sugimura Y, Yamakado K. Renal cell carcinoma: radiofrequency ablation with a multiple-electrode switching system--a phase II clinical study. *Radiology*. 2013 Apr; 267(1):285-92. doi: 10.1148/radiol.12121070. PMID: 23315660

Fujimori M, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, Yamanaka T, Hasegawa T, Shiraki K, Takei Y, Yamakado K.

Combination therapy of chemoembolization and radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in the caudate lobe. J Vasc Interv Radiol. 2012 Dec; 23(12): 1622-8. doi: 10.1016/j.jvir.2012.09.005. PMID: 23177108

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Yamakado K. Combination of TACE and RFA. APCCVIR Kobe 2012.
2. 山門亨一郎. 肺腫瘍に対する RFA. 2013 ミッドウインターセミナー. 福岡 2013.
- 3.
4. 山門亨一郎. クッシング症候群に対する IVR:RFA. 第 86 回日本内分泌学会. 仙台 2013.
5. 山門亨一郎. この症例をどう治療するか? 消化管に近接した肝被膜下 HCC 症例. 第 7 回肝癌治療シミュレーション研究会. 熊本 2012

〔図書〕(計 1 件)

1. 栗林幸夫、増田裕、似鳥俊明、中村健治、吉岡哲也、廣田省三、早川克己、橋本統、福田哲也、東浦涉、田中良一、高山勝年、吉川公彦、石口恒男、杉本幸司、南口博紀、佐藤守男、田島康之、加地辰美、三村秀文、金澤右、古井滋、神武裕、岩田美郎、齋藤拓郎、成松芳明、古川顕、井隼孝司、西田典史、勝盛哲也、大須賀慶悟、坂口浩、羽室雅夫、宮山士朗、山上卓士、佐藤修、藤田正人、井上祐喜、今井茂樹、阿部等思、山本聡、山下寛高、西巻博、磯部義憲、橋本一樹、淀野啓、松岡利幸、堺幸正。前田弘彰、荒井保明、松尾国弘、松本真一、興相征典、掛田伸吾、井上正義、森田壮二郎、齋藤博哉、山本孝信、小川晋久、滝澤謙治、田頭周一、神納敏夫、穴井洋、山門亨一郎、谷川昇、最上拓児、原田潤太、中塚誠之、蘆田浩、古市欣也、新槇剛、熊野玲子、山内栄五郎、高菜健寛、稲葉吉隆、前田宗宏、下山恵司、丹呉恵理、野宮香織、松田麻衣子、米山美和子、も井山萬秀、市田隆雄、鈴木滋、米虫敦、水沼仁孝. IVR マニュアル第 2 版:ラジオ波凝固療法(腎) 医学書院 271-272, 2011

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等: 特になし

6. 研究組織  
(1)研究代表者  
山門 亨一郎・三重大学・医学部附属病院・准教授 (Koichiro Yamakado)

研究者番号: 20263022

(2)研究分担者  
井上 靖浩・三重大学・医学部附属病院・講師 (Yasuhiro Inoue)  
研究者番号: 20324535

高尾 仁二・三重大学・医学部附属病院・准教授 (Motoshi Takao)  
研究者番号: 30263007

高木治行・三重大学医学部・医員 (Haruyuki Takaki)  
研究者番号: 30378377

(3)連携研究者  
( )

研究者番号: