

海外論文の紹介

神戸大学医学部附属病院 放射線科
上嶋英介
(IVR 会誌編集委員)

紹介の理由

経皮的に挿入された電極針を介して高電圧の電流を流し、細胞膜に小さな孔を開けることで細胞死に導く Ablation 技術である Irreversible electroporation (IRE) が臨床応用されてから十数年が経過した。一時は新たな治療法として非常に期待されていたが、全身麻酔が必要であることや治療域のコントロールが難しい、あるいは治療効果の予測が困難など、临床上は複数の問題点があり、既存の治療法に取って代わる活躍は見せていない。

このほど、オランダのアムステルダム大学を中心とした組織より、膵癌に対する IRE 治療の多施設前向き研究の結果が *Radiology* 誌に発表された。当論文には、高名な Interventional Oncologist である S. Nahum Goldberg 教授による Reviews and Commentary も添えられており、今後の局所進行膵癌治療に一石を投げ得る研究結果であると考えられ、当論文を取り上げることとした。

Percutaneous Irreversible Electroporation in Locally Advanced and Recurrent Pancreatic Cancer (PANFIRE-2): A Multicenter, Prospective, Single-Arm, Phase II Study

Alette H. Ruars, MD • Laurien G.P.H. Vroomen, MD, PhD • Bart Geboers, MD • Eran van Veldhuisen, BSc • Robbert S. Puijk, MD • Sanne Nieuwenhuizen, MD • Marc G. Besselink, MD, PhD • Barbara M. Zonderhuis, MD • Geert Kazemier, MD, PhD • Tanja D. de Gruijl, MSc, PhD • Krijn P. van Lienden, MD, PhD • Jan J.J. de Vries, MD • Hester J. Scheffer, MD, PhD • Martijn R. Meijerink, MD, PhD
Radiology, 2019; 00: 1-9

文献内容の紹介

背景・目的

局所進行膵癌患者の予後は非常に悪く、これまでの報告では全身化学療法による全生存期間 (Overall

survival : OS) の中央値は 12~14 ヶ月程度と非常に短い。熱を用いない新規 Ablation 技術である不可逆的電気穿孔法 (Irreversible electroporation : IRE) は、周囲組織へのダメージを最小限にしながら局所病変の治療が可能であることから、周囲脈管浸潤を来した局所進行膵癌患者に対して非常に有効な治療法であると考えられる。本研究は、前向き第 II 相試験であり、研究目的は局所進行膵癌および局所再発膵癌に対する経皮的 IRE の安全性と有効性を検討することである。

方法

2012 年 12 月から 2017 年 9 月までに、局所進行膵癌または切除後局所再発と診断された患者を対象とした多施設前向き研究である (Clinical Trials. gov identifier : NCT01939665)。主要エンドポイントは、診断時からの OS の中央値とし、既報の OS (化学療法を受けていない患者群 : 11.6 ヶ月、FOLFIRINOX を受けた患者群 : 14.9 ヶ月) を研究の対象 OS と設定した。なお、前治療については、IRE 治療の少なくとも 6 週間前に放射線治療あるいは免疫チェックポイント治療を含む化学療法を中止している症例を適応とし、切除可能性を有する患者への Neo-adjuvant 化学療法適応の患者は除外している。

結果

研究対象者は 50 人 (男性 25 人 / 女性 25 人、年齢中央値 61 歳 (56~69 歳)、局所進行膵癌 40 人 / 膵癌局所再発 10 人) であった。全体の OS 中央値は、局所進行膵癌の診断から 17 ヶ月 (95% CI : 15~19 ヶ月) および IRE 治療後 10 ヶ月 (95% CI : 8~11 ヶ月) であった。局所進行膵癌患者 (40 人) のうち、18 人は併用化学療法なし、22 人は FOLFIRINOX の併用化学療法を受けていた。局所進行膵癌群では診断からの OS の中央値は 17 ヶ月 (併用治療なし 7~28 ヶ月 および FOLFIRINOX 併用治療群 15~18 ヶ月 ; $P=0.26$)、切除後の局所再発群では、OS の中央値は再発の診断から 16 ヶ月 (95% CI : 11~22 ヶ月) および IRE から 9 ヶ月 (95% CI : 2~16 ヶ月) であった。IRE 後、50 人の参加者のうち 23 人 (46%) で局所再発が確認された。

腫瘍体積 $>37 \text{ cm}^3$ (ハザード比 (HR) 2.9 ; $P=0.02$)、CA 19-9 $>2000 \text{ U/ml}$ 以上 (HR 12.1 ; $P=0.001$)、および IRE から 3 ヶ月後の CA 19-9 レベルの 50% 以下の減少 (HR 3.1 ; $P=0.01$) の 3 因子は、生存期間短縮の独立した予測因子であった。全 50 人中 29 人 (58%) に合併症 (軽度の合併症 14 件・重大な合併症 21 件) が発生しており、2 人の患者が IRE 後 90 日以内に死亡し、内 1 人は IRE 治療の関連死亡と考えられた。

結論

局所進行膵癌患者で 17 ヶ月、膵癌局所再発患者で 16 ヶ月と、CT ガイド下経皮的 IRE 治療にて全生存期間の中央値の目標を上回った。

コメント

IREは細胞膜に小孔を開けることによってアポトーシスを誘導するNon-thermal Ablation治療で、高度な穿刺技術が必要ではあるものの、神経・血管など隣接する細胞外基質を保持しながら腫瘍壊死を生じることができる画期的な治療法である。この特徴を活かし、肝胆膵領域の悪性腫瘍の治療に用いられ、特に脈管浸潤を伴う病変には有効な治療法になり得ると考えられている。

局所進行膵癌の治療として、実際にはこれまでにラジオ波やマイクロ波を用いたThermal Ablationが用いられた研究はあったものの、周囲の胆管・腸・脈管および神経損傷を生じることが多く、リスクベネフィットの観点で好ましい結果は得られず、標準的な治療として用いられていない。

今回、アムステルダム大学を中心とした多施設前向き研究が生まれ、局所進行および再発膵癌に対するIREの治療結果が報告された。著者らは自身の先行研究であるPANFIRE-I試験や他の報告に基づいて、進行膵臓癌患者の全生存期間を14.9ヵ月と設定し、本研究

での対象とした。本研究では、FOLFIRINOXおよびゲムシタビン投与の有無にかかわらず、IRE後の全体の生存期間の中央値を17ヵ月と延長し、改めて局所進行膵癌の治療としてIREの有効性が示された。

一方で、軽症重症を含めると、比較的多くの患者に合併症が見られている。全50人中29人(58%)が合併症を生じ、内1人の死亡がIRE治療に関連したものであった。予後不良な疾患である膵癌治療のため、多少のリスクは許容されるものの、合併症発生率およびその程度を低減するため、さらなるIRE技術の向上が必要と考えられる。また、IREの局所制御率は54%であり、併せてIRE技術の向上によって治療効果を向上させる余地も残されていると思われる。

本試験ではIREを行うことによるメリットは、約2ヵ月程度と生存期間のわずかな延長ではあったが、効果的な治療がほとんどない局所進行膵癌患者にとっては非常に興味深い結果であると考えられ、IREを局所進行膵癌に対する治療の一つの選択肢として検討すべきと考えられる。