

# 肺ラジオ波焼灼（RFA）直後の経皮的肺生検検体による病理診断および遺伝子学的評価の可能性の検討

愛知県がんセンター中央病院

放射線診断・IVR部 医長 長谷川 貴章

部長 稲葉 吉隆

遺伝子病理診断部 部長 谷田部 恭

## 1. 研究の背景・目的

ラジオ波焼灼術（Radiofrequency ablation, 以下 RFA）は、腫瘍組織に電極針を穿刺し加熱することで、腫瘍のネクロシスとアポトーシスを同時に引き起こし、腫瘍組織を破壊する治療であるが、原発性肺癌や転移性肺腫瘍にも有用な治療法であることが報告されている(1, 2)。

しかし、RFA は手術と違い、治療時に組織検体が得られないという欠点があり、腫瘍の病理学的評価ができず、治療後の経過観察の間隔や補助化学療法の適否の判断が困難となることがある。そのため、治療前に針生検や経気管支鏡的生検で病理診断を確定してから RFA を行うことが推奨されている(3)。特に近年、遺伝子診断によるオーダーメイド医療が推進され、組織採取の重要性がますます重視されている(4)。

しかし、肺病変に対する RFA は一般的には呼吸機能障害などのため手術適応がない患者を対象とすることが多い。このような患者に対し、RFA 前に針生検を行うことは2回以上の穿刺手技を行うことになるため負担であり、また合併症や播種発生のリスクも上昇する。この欠点を補うために、RFA 直後に一連の手技として針生検を行うことが検討される。

本研究では、RFA 治療に引き続いて行った経皮的針生検の検体を用い、病理学的診断および遺伝子変異の評価が可能かどうかを検討した。

## 2. 研究の対象ならびに方法

2013年5月から2016年5月にかけて、19患者（男性8人、女性11人、年齢中央値69歳）の19腫瘍（腫瘍径中央値1.6cm）に対しRFA直後に経皮的針生検を行った。13病変は充実型結節、6病変はCTですりガラス濃度を示す結節であった。採取された生検組織はH&E染色で病理学的診断を行い、必要に応じて免疫染色が追加された。また、EGFRとKRASの

遺伝子変異や、転移性病変の場合には原発腫瘍と同じ遺伝子変異があるかどうかについて検討した。手技の安全性や手技成功率、病理診断および遺伝子学的評価の成功率について検討した。

### 3. 研究結果

合併症は68% (13/19) で認められ、そのうち処置が必要な合併症はチューブ留置が必要な気胸のみ5% (1/19) であった。腫瘍細胞は16例で採取されており、手技成功率は84%であった。残りの3例(16%)は肺組織のみで腫瘍細胞は採取されていなかった。手技成功率は充実性病変で有意に高かった(充実性腫瘍: 100%・すりガラス病変: 50%,  $p=0.02$ )。腫瘍細胞が採取されていた16検体のうち、12病変はH&E染色で、3病変は免疫染色を追加して病理学的診断が可能であった。1例では異形細胞は採取されているものの、変性を伴っており病理学的診断は不能であった。

また、腫瘍細胞が採取されていた16検体のうちEGFRとKRASの遺伝子変異がともに評価可能であったものは14例であった。1例はEGFR変異のみが、1例はKRASのみが評価可能であったが、他方は細胞数不足などのために評価不能であった。

### 4. 考察

今回の結果から、RFA直後の経皮的針生検は実行可能性の高い手技であることが示唆された。

腫瘍細胞は16例、84%で採取されていた。過去の経皮的肺腫瘍生検の手技成功率が83%~93%と報告されているが(5, 6)、これらと比較して遜色ない結果であったといえる。しかしながら、RFA後の生検で組織が採取できていなかった場合、再生検を行っても腫瘍細胞のアポトーシスが進行しており(7, 8)、組織採取が不能となってしまう可能性が高いため、組織診断が必要と考えられる場合はRFA前に針生検を行っておくべきと思われる。特に今回、手技成功率はすりガラス病変で有意に低かったが、すりガラス病変であってもEGFR変異がある場合はそうでない場合と比較して予後が悪いことが報告されており(9)、このような病変について針生検の必要性やタイミングについて十分に検討しておくべきである。

また、病理診断は15例、79%で可能であった。特に3例の症例では免疫染色が診断に寄与しており、過去の報告で言われているようにRFA後であっても細胞内に変性していないタンパク質が残存していることが示唆される(10)。ただし、タンパク質の種類によっては熱による変性が容易に起こる可能性があり、免疫染色が陰性である場合は解釈に注意が必要である。

今回、EGFR と KRAS の変異は 14 例で評価可能であった。RFA 後の生検検体であっても、遺伝子変異の評価は可能であると考えられる。しかしながら、2 例では EGFR もしくは KRAS 変異のいずれかが評価不能であり、これは細胞数が少ないためと考えられる。RFA 後の検体の場合、腫瘍細胞が変性・壊死していることも一因となっている可能性があり、治療後の治療を考える上で遺伝子変異の評価が必要な症例においてはやはり RFA 前に組織を採取しておく必要性が強調される。

一方で、今回 RFA と針生検という 2 回の穿刺を行う手技を行ったが、処置が必要な合併症は 1 例のみであった。特に、重篤な出血や播種は認められず、RFA による凝固域を穿刺しているためこれらの合併症が少なくなった可能性が考えられる。

ただし、今回の研究は症例が少なく、手技成功率や病理診断の可能性、合併症や播種の発生については十分に評価できていない。また、治療前に組織が採取されていないため、腫瘍細胞が採取できていなかった病変が本当に悪性かどうかの評価が不十分であることも限界である。これらの問題についてはさらなる検討が必要と考えられる。

## 5. 文献

1. De Baere T, Auperin A, Deschamps F, Chevallier P, Gaubert Y, Boige V, Fonck M, Escudier B, Palussière J. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: Experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol.* 26:987-991. (2015)
2. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, Helmberger T, Gillams AR, Frilling A, Ambrogi M, Bartolozzi C, Mussi A. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* 9:621-628. (2008)
3. Liu BD, Zhi XY. Expert consensus on image-guided radiofrequency ablation of pulmonary tumors-2015 edition. *Transl Lung Cancer Res.* 4:310-321. (2015)
4. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, O'Byrne K, Stahel R, Peters S, Felip E; Panel Members. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 25:1681-1690. (2014)
5. Tam AL, Kim ES, Lee JJ, Ensor JE, Hicks ME, Tang X, Blumenschein GR, Alden CM, Erasmus JJ, Tsao A, Lippman SM, Hong WK, Wistuba II, Gupta S. Feasibility of image-guided transthoracic core-needle biopsy in the BATTLE lung trial. *J Thorac*

Oncol. 8:436-442. (2013)

6. Winokur RS, Pua BB, Sullivan BW, Madoff DC. Percutaneous lung biopsy: technique, efficacy, and complications. *Semin Intervent Radiol.* 30:121-127. (2013)
7. Hsu TH, Fidler ME, Gill IS. Radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic histology in porcine model. *Urology.* 56(5):872-875. (2000)
8. Yasui K, Kanazawa S, Sano Y, Fujiwara T, Kagawa S, Mimura H, Dendo S, Mukai T, Fujiwara H, Iguchi T, Hyodo T, Shimizu N, Tanaka N, Hiraki Y. Thoracic tumors treated with CT-guided radiofrequency ablation: initial experience. *Radiology.* 231(3):850-857 (2004)
9. Kobayashi Y, Mitsudomi T, Sakao Y, Yatabe Y. Genetic features of pulmonary adenocarcinoma presenting with ground-glass nodules: the differences between nodules with and without growth. *Ann Oncol.* 26:156-161. (2015)
10. Tselikas L, de Baere T, Deschamps F, Hakimé A, Besse B, Teriitehau C, de Montpreville V, Adam J. Diagnostic yield of a biopsy performed immediately after lung radiofrequency ablation. *Eur Radiol.* 27:1211-1217. (2017)

## 6. 論文発表

本研究の内容は2016年12月1日に北米放射線学会 (RSNA) で発表した (Possibility of Pathological and Genetic Analysis of Percutaneous Needle Biopsy Performed Immediately after Lung Radiofrequency Ablation)。

また本研究の結果は英文雑誌 (CardioVascular and Interventional Radiology) に掲載された。

(Pathologic Diagnosis and Genetic Analysis of a Lung Tumor Needle Biopsy Specimen Obtained Immediately After Radiofrequency Ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 41(4):594-602. (2018) doi: 10.1007/s00270-017-1845-4.)