

主 論 文

Radiofrequency ablation of pulmonary metastases from sarcoma: single-center retrospective evaluation of 46 patients

(肉腫の肺転移に対するラジオ波焼灼術：単施設における 46 症例に対する後方視的検討)

【緒言】

肉腫は骨や筋、脂肪、線維、血管を含む様々な臓器や組織から発生する悪性腫瘍で、発生頻度は 100000 人に 1-4.5 例とされる。約半数で経過中に遠隔転移を生じ肺は 30-40% で見られる最多の転移先で死因として最多で、治療が予後の改善に重要と思われる。肺転移切除術が標準的治療として確立されており、特に完全切除が行われた場合に予後が良好と報告されている。しかし低い呼吸機能や併存症のため手術適応とならない場合や手術後に繰り返し肺転移が生じる場合もあり、低侵襲で繰り返し施行可能な局所治療が望まれる。近年では原発性肺癌や、大腸癌や食道癌、肝細胞癌、腎細胞癌など様々な肺転移に対しても経皮的ラジオ波焼灼術(以下、RFA)が施行されてきた。報告されている生存率は有望で、他疾患に対しても治療効果が期待される。本検討では肉腫の肺転移に対する RFA において、局所制御率、安全性、生存率、生存に関連する要因を後方視的に検討する。

【材料と方法】

RFA に先立ってインフォームドコンセントを得た。今回の後方視的な検討と、患者の臨床データを用いることについて評議委員会で承認を得た。

・患者と腫瘍について

2001 年 8 月から 2013 年 8 月にかけ当施設で肉腫の肺転移に対して RFA が施行された 53 例のうち以下の基準に合致した症例が検討に含まれた。i) フォローオー期間が 2 か月を超える ii) 最大の肺転移が 50mm 以下 iii) 外科的切除に適さないか手術を拒否した。46 例(男性 11 例、女性 35 例; 平均年齢 54.5 ± 12.9 ; 24-79 歳)、144 病変(平均径 $13.5 \text{ mm} \pm 9.0$; 3-50mm)が検討に含まれ、7 症例は除外された。3 例 3 病変に対し CT ガイド下生検が施行されたが、141 病変に生検は施行されず CT での経過観察により肺転移と診断された。原発巣は平滑筋肉腫 27 例、軟骨肉腫 4 例、滑膜肉腫と悪性線維性組織球症が各 3 例、骨肉腫 2 例、その他 7 例だった。原発部位は骨軟部 19 例、子宮 17 例、後腹膜腔 3 例、その他 7 例だった。原発巣の治療から肺 RFA までは平均 55.6 か月、中央値は 31.9 か月だった。肺のみの転移は 31 例で 15 例は骨、肝臓、リンパ節などに肺外転移がみられ、肺転移の RFA 後に肺外転移に対し外科的切除、RFA、放射線治療、凍結療法、全身化学療法など他の治療を併用した患者もみられた。RFA の前に 9 例では肺転移の治療は行われていないが、20 例では肺転移切除、10 例では全身化学療法、6 例では肺転移切除と化学療法の両方、1 例では肺転移切除と放射線治療の両方が施行されていた。

・RFA 手技について

RFA は CT ガイド下で施行された。電極針は多電極展開針(LeVeen 針、Boston Scientific 社製)と単電極内部冷却針(Cool-tip、Covidien 社製)が用いられた。多電極展開針が好まれたが、肺尖や肺門など多電極展開針が危険と思われる部位では単電極内部冷却針が用いられた。腫瘍辺縁に少なくとも 5mm のマージンが得られるよう焼灼された。RFA 直後には焼灼部位や合併症の評価のため CT が施行された。合併症は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 に基づき評価された。

・フォローアップ

局所制御の評価のため、RFA の 1, 3, 6, 9, 12 か月後とその後 6 か月ごとに胸部造影 CT が施行された。局所制御は RFA 後の画像評価で局所進展が見られないことと定義し、焼灼病変の大きさや形態を CT で比較することで評価した。全ての焼灼された腫瘍は RFA 施行医を含む 2 人以上の熟練した放射線科医により評価した。焼灼部位の不整・散在する・結節状・偏心性の造影効果は局所再発を表すとした。

・統計学的検討

全生存率は肺転移に対する初回の RFA を施行した時点から全原因による死亡までを測定し、Kaplan-Meier 法で算出した。予後因子決定のために性別、年齢、組織形、原発部位、肺外転移の有無、肺転移

の数、RFA の結果、RFA 以前・以後の治療、RFA 後の局所再発、原発巣治療転移出現までの無病生存期間(DFI)、RFA 後の DFI をそれぞれ log-rank test により比較検討した。一次・二次の局所制御率は Kaplan-Maier 法で算出した。一次局所制御率は初回 RFA により局所制御が得られた割合、二次局所制御率は RFA の再治療により局所制御が得られた割合と定義した。全分析において $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。統計は SPSS (IBM 社、version 22.0) で行った。

[結果]

RFA は 144 病変全てで成功した。局所再発のため 8 病変には 2 回、1 病変には 3 回の焼灼術が施行され、計 88 セッションで 154 焼灼が施行された。2cm の多電極展開針が 86 焼灼、同 3cm 針が 30 焼灼、同 3.5cm 針が 1 焼灼、同 4cm 針が 3 焼灼において用いられた。1cm 長の単電極内部冷却針が 4 焼灼、同 2cm 針が 21 焼灼、同 3cm 針が 9 焼灼で用いられた。治療病変の平均個数は 1 例あたり 3.1 個、1 セッションあたり 1.8 個だった。15 例で肺病変は全て焼灼され、31 例では残存病変がみられた。腫瘍のフォローアップ期間の平均は 16.9 か月、中央値は 10.8 か月(0-93.3 か月)であった。局所再発は 11 患者 22 病変(15.3%)で見られた。一次・二次の局所制御率は 1 年で 83.5% と 90.0%、2 年で 76.3% と 81.4% であった。CTCAE grade3 以上の重篤な合併症はなかった。研究期間中に 28 症例(60.9%)は生存していたが 18 例は死亡し、他病死の 1 例を除き腫瘍の進行により死亡した。フォローオン期間の平均は 23.9 か月、中央値は 16.7 か月(2.1-103.3 か月)だった。全生存率は 1 年で 80.6%、2 年で 70.1%、3 年で 47.1% だった。平均生存期間は 48.9 か月、中央値は 31.7 か月だった。単变量解析では肺外転移の存在($P=0.005$)、非治癒的 RFA ($P=0.009$)、RFA 後の DFI が 12 か月以下($P=0.015$)で生存期間が有意に短かった。最初に計画された一連の RFA の後、35 例で RFA や外科的手術、放射線治療などの局所治療や全身化学療法が、新たな転移や残存病変に対して行われた。11 例では追加治療は施行されなかった。

[考察]

肉腫の肺転移患者において外科的切除は最も効果的な治療の一つとされている。確立された全身化学療法ではなく、報告されている化学療法後の生存期間は 8-12 か月にすぎない。¹⁸ 文献のレビューでは 5 年生存率は骨の肉腫で 34%、軟部肉腫で 25% だった。肺転移切除後でも 45-83% で新たな肺転移が出現し、切除に伴う呼吸機能悪化のリスクのため呼吸機能の低下した患者には繰り返す肺切除は行えない。肺転移の個数・部位や併存症のため、肺切除術の施行は限られる。近年では定位放射線治療も施行され全生存率は 2 年で 96.2%、4 年で 72%、5 年で 50-60.5% と報告されているが、肺機能障害のリスクのため繰り返しには限度がある。RFA についての報告では全生存率は 1 年で 58-94.1%、3 年で 29-85%、5 年で 41.5% と様々だが、我々の結果と矛盾しない。以前の報告では全ての肺病変の焼灼、肺転移出現までの DFI が生存期間の延長に関連すると報告されている。我々の検討では単变量解析において肺外転移の存在、非治癒的 RFA、12 か月以下の DFI が生存期間の短縮に有意に関連した。従って全病変の RFA が可能で肺外転移のない患者が良好な適応と考えられるが、予後因子を明確にするために大規模な前向き検討が望まれる。以前の報告では <2cm の肺転移の局所制御率は 90% を超えており良好である。さらに本検討では他の治療との併用も容易だった。この治療は施行が容易で、我々の検討でも 144 腫瘍に対し局所麻酔で施行できた。肺転移への RFA において報告された重篤な合併症、手技による死亡の確率は低く、本検討で grade3 以上の有害事象はなかった。RFA による有意な肺機能の悪化はないと報告され、RFA 後の局所再発、肺内転移に繰り返し施行が可能である。RFA は施行が容易で安全かつ低侵襲、繰り返し治療可能な局所治療である。症例数が少ない単施設検討であること、フォローオン期間の短い症例があること、RFA 以外を併用しており RFA の単独評価が困難な症例もあること、病変の多くが画像のみから転移と診断されていることが本検討の限界である。

[結論]

肉腫の肺転移に対する RFA は安全で有効な治療と考えられ、良好な局所制御が得られる。