

切除不能肺癌に対する肺ラジオ波焼灼療法： 腫瘍制御率と関連因子並びに合併症に関する検討

馬場 康貴¹⁾, 林 完勇¹⁾, 瀬之口 輝寿¹⁾, 中條 政敬¹⁾, 柳 正和²⁾

¹⁾ 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院放射線科, ²⁾ 同呼吸器外科

(原稿受付日 2009年5月29日)

Radiofrequency Ablation Therapy for Unresectable Lung Cancers: Analysis of Tumor Control Rates, Related Factors and Complications

Yasutaka Baba¹⁾, Sadao Hayashi¹⁾, Teruhisa Senokuchi¹⁾, Masayuki Nakajo¹⁾, Masakazu Yanagi²⁾

¹⁾ Department of Radiology, Kagoshima University Medical and Dental Hospital

²⁾ Department of Thoracic Surgery, Kagoshima University Medical and Dental Hospital, Kagoshima, Japan

Abstract

Purpose: To retrospectively analyze the tumor control rates, factors related to tumor progression, and complications of radiofrequency ablation therapy (RFA) in patients with unresectable primary and secondary lung cancers.

Methods: Institutional review board approval and informed consent were obtained. Twenty-three patients (13 men, 10 women; age range, 28–81 years; mean age, 60 years) with 94 lung nodules (17 primary and 77 secondary lung neoplasms; mean diameter 1.6 cm, range 0.5–5 cm) were treated with an internally cooled electrode (13 patients with 29 nodules, 20 sessions) and an expandable electrode (10 patients with 65 nodules, 50 sessions) from September 2005 to January 2009. The overall tumor control rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Comparisons of the tumor control rates between the subgroups were performed using the log-rank test. $P < 0.05$ was considered a significant difference. In addition, characteristics and ablation parameters, including tumor size, needle type, and primary or secondary lung neoplasms, were also analyzed with regard to local tumor progression.

Results: The median follow-up period was 13.3 months (range, 3–33 months). The overall tumor control rates were 75% at 1 year and 75% at 2 years. The tumor control rate was significantly higher in small (≤ 2 cm) than large (> 2 cm) tumors ($P = 0.04$). There was no significant difference in the tumor control rate between the internally cooled electrode method and the expandable electrode method ($P = 0.24$). There was no significant difference in the tumor control rate between primary and secondary lung neoplasms ($P = 0.24$). No procedural mortality occurred, and the overall major complication rate for 70 sessions was 6% (pneumothorax requiring tube drainage in 2, pleural effusion requiring tube drainage in 1, and suspected tumor seeding in 1). The rate of pneumothorax not requiring tube drainage (a minor complication) was 33% (23/70).

Conclusion: RFA may be a feasible and minimally invasive option for unresectable lung cancers, with negligible mortality and little morbidity in properly selected candidates.

Key words: radiofrequency ablation, lung cancer, tumor control rate, complication

諸 言

ラジオ波焼灼療法(Radiofrequency Ablation : RFA)は肝悪性腫瘍における局所療法として広く行われている^{1,2)}。局所療法としてのRFAの肺悪性腫瘍への臨床的応用はDupuyらの2000年の報告³⁾を嚆矢とし、それ以降、RFAの治療後の画像所見、有効性、安全性や合併症に関する報告がなされてきている⁴⁻⁷⁾。われわれも院内倫理委員会での認可後、2005年より臨床研究として行ってきたが、今回われわれの肺RFA治療の腫瘍制御率と関連因子並びに合併症について検討したので報告する。

方 法

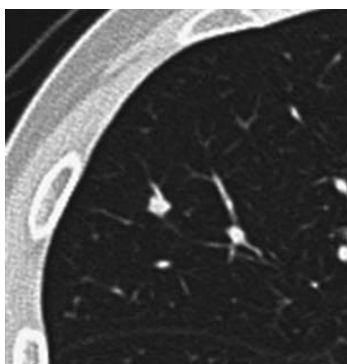
対象は2005年9月から2009年1月までに肺RFAが行われた23症例の96結節であり、延べ70回の治療が行われた。原発性肺癌が7例17結節、転移性肺癌16例79結節(滑膜肉腫6例、大腸癌5例、肝臓癌3例、副腎癌1例、平滑筋肉腫1例)であった。男性13例、女性10例で、平均年齢は60歳(年齢範囲:28-81歳)であった。肺結節の径は0.5cmから5cmで、平均1.6cmであった(Table 1)。一症例当りのRFAの最大試行回数は滑膜肉腫症例の18個の転移巣に対し22回であった。

肺腫瘍への穿刺はIVR-CT (Siemens Domingo; Siemens, Germany) 下で行われた。手技は胸膜までを含めた十分な局所麻酔(キシロカイン)後に、LeVeen針(Boston Scientifics, Natick, MA)あるいはCool tip針(Valleylab, Boulder, CO)を用い、2cm針では5Wで開始し、5W/分で出力を上昇させ、3cm用針では10Wで開始し、10W/分で出力を上昇させ、Roll-Offまで行った。時間は最長連続12分までで、Cool tip針は組織温が60℃以上を目標に(LeVeen針使用の場合は温度測定はできない)、治療後のCTで腫瘍がground-glass opacityで取り囲まれ

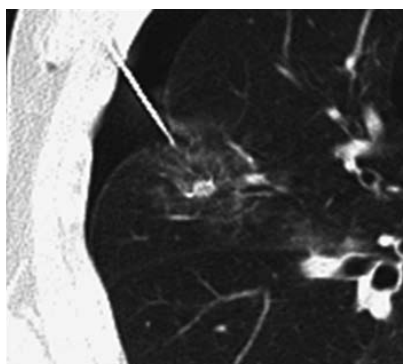
Table 1. 患者背景針

性別; 男性	13 例
女性	10 例
年齢; 平均	60 歳 (28-81 歳)
疾患; 原発性肺癌	7 例 17 結節
転移性肺癌	16 例 79 結節
滑膜肉腫	6 例
大腸癌	5 例
肝臓癌	3 例
副腎癌	1 例
平滑筋肉腫	1 例
結節径; 0.5~5cm(平均 1.6cm)	
2cm 以下	74 結節
2cm より大きい	20 結節
針; LeVeen 針	65 結節
Cool tip 針	29 結節

たことを確認し終了した(Fig. 1a)。治療の適応としては、a) 大きさには制限を設けず、外科的手術の適応のない肺腫瘍、b) 全身状態が保たれており6カ月以上の生存が見込まれる、c) 画像にて腫瘍の近傍に大血管や5mm以上の脈管や気管支がないとした。おもな検討項目として腫瘍制御率と合併症である。腫瘍制御の有無はBojarskiのCT所見による治療効果判定⁴⁾をもとに行い(Fig. 1b)、腫瘍再発はRFA後3月以上経て、腫瘍が増大した場合とした。Kaplan-Meier法を用い全腫瘍制御率を評価すると同時に、腫瘍径、原発か転移か、針の種類といった関連因子による腫瘍制御率のサブ解析も併せて行った。統計学的処理にはStatview-J 5.0 (SAS Institute, Inc, Cary, NC)を用い、log-rank testにてP値が0.05未満を統計学的有意差ありとした。



06/9/8



06/9/11

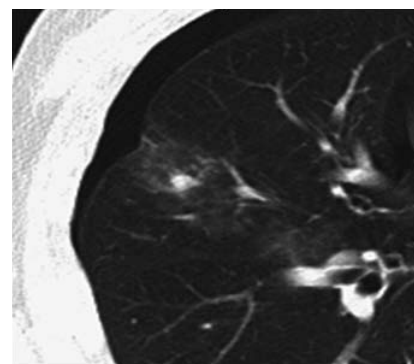


Fig. 1 (a). 70 歳, 男性. 大腸癌術後の患者で VATS 後に右上葉に新しい肺転移を認めた (06/9/8). 2 cm 用の Cool tip 針にて穿刺し周囲にすりガラス陰影と若干の気胸を認める (06/9/11).

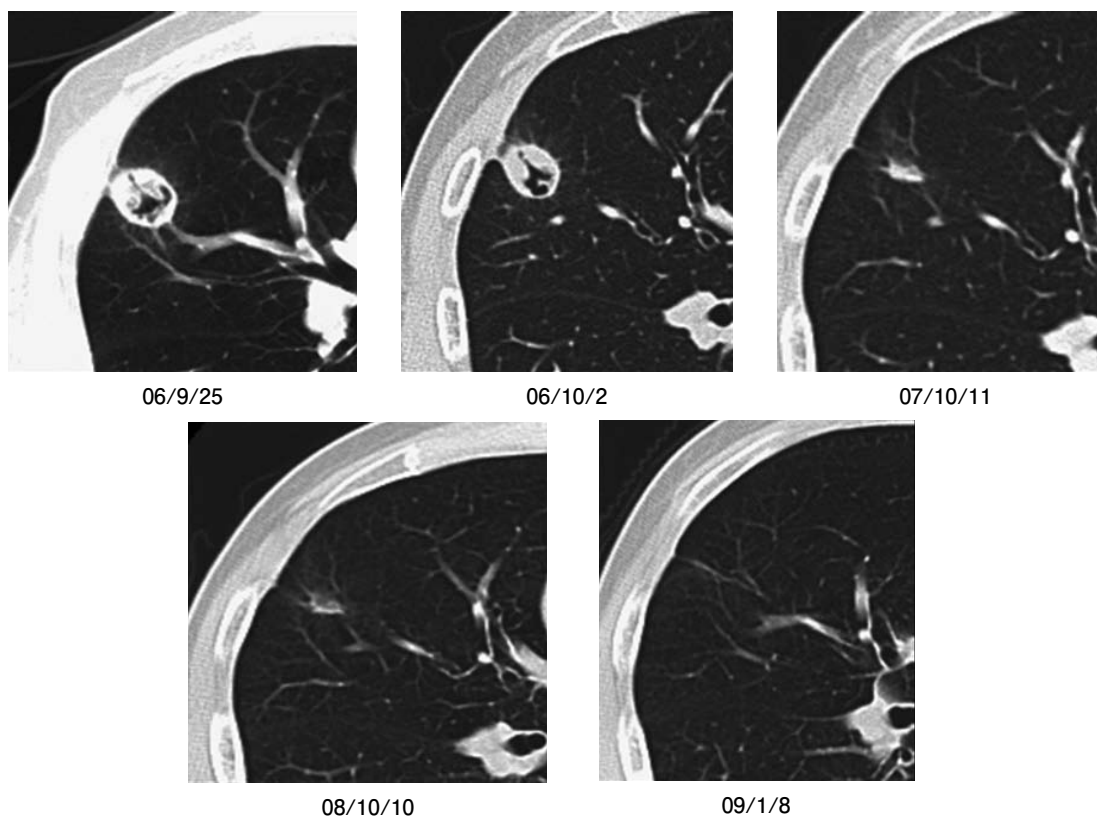


Fig. 1 (b). 病変は空洞化し (06/9/25, 10/2), 索状影となり (07/10/11, 08/10/10), 最終的には淡影化から消失した (09/1/8).

結 果

平均観察期間は13.3か月 (3-33 ヶ月)であった. (Table 1)

腫瘍制御率

全体の制御率は治療後1年で75%, 2年でも75%であった (Fig. 2). 大きさによる制御率は2 cm以下の腫瘍 (n=74) (治療後1年79%, 2年で79%) が2 cmより大きい腫瘍 (n=20) (治療後1年で54%, 2年で0%) より統計学的に有意に (p=0.04) 良好であった (Fig. 3). 原発性肺癌 (n=17) (治療後1年で90%, 2年で90%) と転移性肺癌 (n=77) (治療後1年で73%, 2年で73%) における局所制御率は原発性肺癌が良好な傾向を示したが統計学的有意差を認めなかった (P=0.24) (Fig. 4). 針の種類による制御率はLeVeen針 (n=65) で治療後1, 2年でそれぞれ79%, cool tip針 (n=29) ではそれぞれ67%で, 制御率はLeVeen針が良好な傾向を示したが, 統計学的に有意差を認めなかった (P=0.24) (Fig. 5).

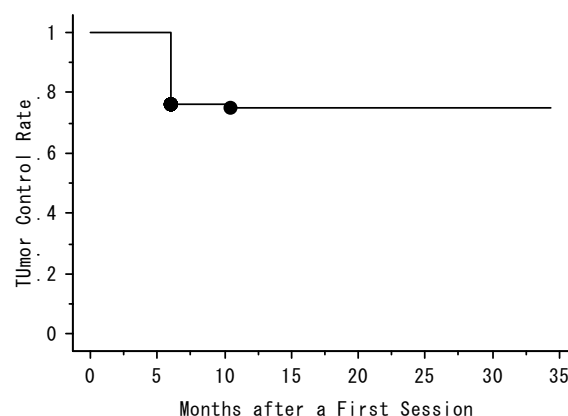


Fig. 2. 全腫瘍制御率. 全局所制御率は1年, 2年それぞれで75%であった.

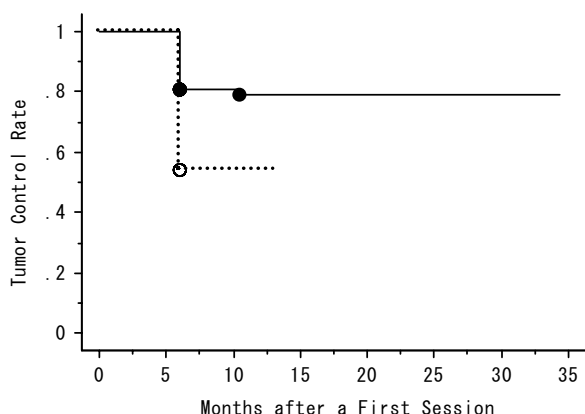


Fig. 3. 大きさによる腫瘍制御率. 2 cm 以下の腫瘍 (●) では1年, 2年でそれぞれ79%, 2 cm を超える腫瘍 (○) では1年で54%, 2年では全例死亡で0%であり, 有意差をもって2 cm 以下の腫瘍の方が腫瘍制御率が高かった ($p=0.04$).

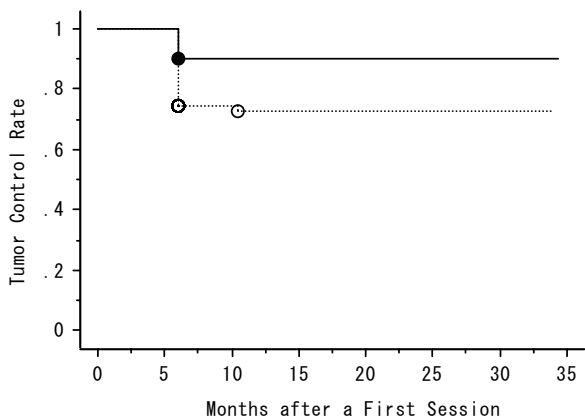


Fig. 4. 原発性と転移性肺腫瘍における腫瘍制御率. 腫瘍制御率は原発性肺腫瘍 (●) では1年, 2年それぞれ90%, 転移性腫瘍 (○) ではそれぞれ73%であったが, 統計学的有意差は認めなかった ($p=0.24$).

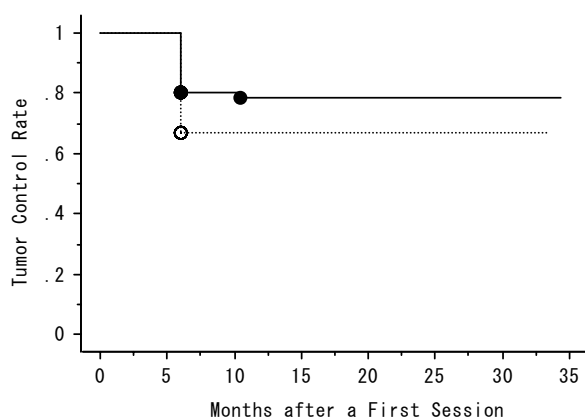


Fig. 5. LeVein 針と Cool tip 針における腫瘍制御率. 腫瘍制御率は LeVein 針 (●) では1年, 2年とも79%, Cool tip 針 (○) では1年, 2年とも67%であったが, 統計学的有意差は認めなかった ($p=0.24$).

合併症 (Table 2)

RFAに起因する死亡例は認めなかった. 気胸は一番多い合併症であり70治療手技(セッション)当り25 (36%)で認め, 胸腔内チューブ挿入による治療を要したのはそのうち2セッション (3%)であった. その他の合併症としてはチューブ挿入を要する胸膜炎が1セッション (1%), 播種疑いが1セッション (1%)であり, 血胸, 膿胸, 肺炎, 空気塞栓等は認めなかった.

Table 2. 70治療回数当りのRFAの合併症の頻度

RFAに起因する死亡: 0%
胸腔内チューブ挿入による治療を要した気胸: 3% (2/70)
治療を要しない気胸: 33% (23/70)
胸腔内チューブ挿入による治療を要した胸膜炎: 1% (1/70)
腫瘍播種疑い: 1% (1/70)
血胸, 膿胸, 肺炎, 空気塞栓: 0%

考 察

RFAによる腫瘍制御率に関しては, Hirakiら⁵⁾は1年で72%, 2年で60%, Simonら⁶⁾は腫瘍径3 cm以下では1年で83%, 2年で64%, 3 cmを超える場合は1年で45%, 2年25%であったと報告している. 我々の今回の検討では全腫瘍制御率は1年で75%, 2年で75%, 腫瘍径2 cm以下では1, 2年とも79%, 2 cmを超える場合は1年で54%, 2年で0%であり, 治療1年後の全腫瘍制御率と大きさ別にみた局所制御率はほぼ同様の結果であった.

今回の1症例あたりのRFAの最大施行回数は滑膜肉腫の18個の転移巣に対し, 22回施行したが, 一般的には3個以下の症例に行われているが⁵⁻⁸⁾, 何個までの症例が適応となるかは今後の検討課題と考えられる.

今回の検討では腫瘍制御率は1年, 2年とも原発性肺癌で90%, 転移性肺癌で73%であり, 原発性肺癌が良好な数字を示したが, 統計学的有意差は認められなかった. 過去に原発性肺癌と転移性肺癌の腫瘍制御率に関し検討した報告はなく, 今後症例数を増やし検討する必要があるが, 十分な焼灼ができれば発生源母地や組織型にかかわらず, 局所的な腫瘍制御は十分可能であると思われる. LeVein針とCool tip針の1年と2年の腫瘍制御率は, LeVein針でそれぞれ79%, Cool tip針でそれぞれ67%とLeVein針を使用した場合が局所制御は良好な傾向を示したが, 有意差は認められなかった. しかし, HirakiらはLeVein針の方が腫瘍制御率が有意差をもって優れており, その理由としてLeVein針は多くの拡張可能な細枝を有する電極を使用しており, 腫瘍辺縁部まで焼灼可能であるのに対し, Cool tip針は単極の電極でそこから熱

が周囲に伝導するため、腫瘍辺縁部まで十分に熱が伝導せず凝固が辺縁部で不十分になるため、再発をきたしやすいのではないかと考察している⁵⁾。

合併症に関しては、Simonらは153例の検討で、183の治療手技で気胸は28.4%で生じ、9.8%で胸腔内チューブを挿入し、30日以内死亡率は3.9%(6/153)で、2.9%(4/153)が治療手技に関連したと報告している⁶⁾。Sanoらの137症例の211治療手技の検討⁷⁾では、手技直後の死亡例は認められなかったが、2例(治療手技回数の0.9%)の死亡例を経験している。1例は重度の肺気腫の症例で、治療に抵抗する気胸に肺炎を合併し、53日目に呼吸不全で死亡、他の1例は腎癌の肺転移例で、焼却部位からの咯血で28日目に死亡したものである。また彼らは胸腔内チューブ挿入を要するような気胸や胸水などの大きな合併症は17.1%、治療を要しない気胸などの合併症は52.1%と報告している。

我々の症例では70治療手技当たり、気胸は36%で生じ、3%でchest tube挿入を要し、30日以内死亡例と手技に起因する死亡例は認めなかった。合併症としての気胸は高頻度で生じたが、大半は保存的に改善された。よって、重度の肺気腫や呼吸機能低下のない症例では、気胸は狭義の意味では合併症に入らず、致命的合併症がほとんど認めないことより、肺RFAは安全な治療法といえる。

結論として、肺RFAは切除不能肺癌で重度の肺気腫や呼吸機能低下といった症例は除き、適応を選べば、その腫瘍制御率の高さと許容範囲の合併症あるいは致命的合併症が皆無な点より有用な治療と考えられる。

引用文献

- 1) Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, FioCCA R, et al. Percutaneous US-guided radiofrequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997; 202: 195-203.
- 2) Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller W, Schima W, Athanasoulis CA et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 101-111.
- 3) 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.
- 4) Bojarski JD, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. CT imaging findings of pulmonary neoplasms after treatment with radiofrequency ablation: results in 32 tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 466-471.
- 5) Hiraki T, Sakurai J, Tsuda T, Gobara H, Sano Y, Mukai T, et al. Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: evaluation based on a preliminary review of 342 tumors. *Cancer* 2006; 107: 2873-2880.
- 6) Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology* 2007; 243: 268-275.
- 7) Sano Y, Kanazawa S, Gobara H, Mukai T, Hiraki T, Hase S, et al. Feasibility of percutaneous radiofrequency ablation for intrathoracic malignancies: a large single-center experience. *Cancer* 2007; 109: 1397-1405.