

ORIGINAL ARTICLE

骨軟部悪性腫瘍肺転移切除例の臨床病理学的検討

山道 堯¹・堀尾裕俊¹・浅川文香¹・
奥井将之¹・原田匡彦¹

The Effect of Pulmonary Metastasectomy for Metastases from Osteosarcoma Or Soft Tissue Sarcoma

Takashi Yamamichi¹; Hirotoshi Horio¹; Ayaka Asakawa¹;
Masayuki Okui¹; Masahiko Harada¹

¹Department of General Thoracic Surgery, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Pulmonary metastases from osteosarcoma or soft tissue sarcoma occur frequently. This study aimed to investigate the postoperative prognosis of patients that underwent pulmonary metastasectomy and prognostic factors for such patients. **Methods.** From 2003 to 2015, 28 consecutive patients with pulmonary metastases derived from osteosarcoma or soft tissue sarcoma underwent resection at our institution. Their clinical records and survival were retrospectively reviewed. Univariate (log-rank) and multivariate Cox regression analyses were carried out to identify the prognostic factors related to the overall survival. The survival rates were estimated using the Kaplan-Meier method. **Results.** The patients' median age was 61 years (range: from 13 to 82 years), and 17 patients were male. The primary tumor was histologically classified as osteosarcoma in 11 patients, malignant fibrous histiocytoma in 12 patients, synovial sarcoma in 3 patients, and liposarcoma in 2 patients. The tumor size and number of resected lesions ranged from 0.1-8.0 cm and 1-7 lesions, respectively. No morbidity or mortality occurred after metastasectomy. The overall 5-year survival rate was 47.9%, and a multivariate analysis identified the age at the time of the operation and the disease-free interval as significant prognostic factors. **Conclusion.** Pulmonary metastasectomy for metastases from osteosarcoma or soft tissue sarcoma may improve the prognosis, particularly in cases involving younger patients or smaller tumors. Further investigations in the future are necessary.

(JLCC. 2018;58:14-18)

KEY WORDS — Pulmonary metastasis, Osteosarcoma, Soft tissue sarcoma, Metastasectomy

Corresponding author: Hirotoshi Horio.

Received July 21, 2017; accepted November 22, 2017.

要旨 — **目的.** 骨軟部悪性腫瘍は肺転移頻度が高く、同転移に対する治療は予後を左右する重要な因子である。今回、我々の施設における骨軟部悪性腫瘍肺転移切除例の臨床病理学的検討を行った。**方法.** 2003年1月から2015年12月までに当科にて切除した骨軟部悪性腫瘍肺転移例28例(延べ38回の手術)の患者背景、病理学的因子、予後について retrospective に解析した。**結果.** 症例の内訳は、男性17例、女性11例、年齢は13~82歳。原発巣の内訳は骨肉腫11例、悪性線維性組織球腫12例、滑膜肉腫3例、脂肪肉腫2例であった。術式は楔状切除

を基本とし、1手術あたりの切除病巣数は1~7個、肺転移の大きさ0.1~8.0cmであった。手術関連死亡、術後合併症は認めなかった。骨軟部肉腫全体の術後成績は5年生存率47.9%であり、予後因子解析では年齢(60歳以下、 $p=0.026$)および原発巣治療開始から肺転移が発見されるまでの期間(365日以上、 $p=0.021$)に有意差を認めた。**結論.** 骨軟部悪性腫瘍肺転移症例は依然として予後不良であるも、外科的切除により長期生存を認める症例もあり、今後さらなる検討を行うことが重要である。

索引用語 — 肺転移、骨肉腫、軟部肉腫、肺転移切除

¹都立駒込病院呼吸器外科。
論文責任者：堀尾裕俊。

受付日：2017年7月21日、採択日：2017年11月22日。

目的

骨軟部悪性腫瘍肺転移は骨肉腫では40%,¹軟部肉腫では20~25%²と頻度が高いことが報告されており,同転移に対する治療は予後を左右する重要な因子である。当院では,骨軟部腫瘍肺転移症例に対して骨軟部腫瘍科とともに手術を含めた集学的治療を積極的に行ってきた。今回,当科における骨軟部悪性腫瘍肺転移切除例を検討し,予後因子を解析した。

方法

2003年1月から2015年12月までに当科にて切除した骨軟部悪性腫瘍肺転移例28例(延べ38回の手術)を対象とし,患者背景,病理学的因子,予後についてretrospectiveに解析した。手術適応は,Thomfordらの基準¹に基づいて,①原発巣が切除またはコントロールされている症例,②肺転移の他に遠隔転移病変がない症例もしくはコントロール良好な症例,③耐術能が問題ない症例,としている。術式については楔状切除を基本とし,5mmのマージンを確保し自動縫合器を用いて切除を行った。生存率については最終肺転移切除施行日を起算日とし,Kaplan-Meier法を用いて算出した。予後因子解析において単変量解析にはlog-rank検定を,多変量解析にはCox比例ハザードモデルを用いて算出し, $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとして採択した。

結果

観察期間中央値は23ヶ月(4~110ヶ月)であった。28例の患者背景は,男性17例,女性11例,年齢は13~82歳(中央値61歳)であった。原発巣の内訳は骨肉腫11例,悪性線維性組織球腫12例,滑膜肉腫3例,脂肪肉腫2例であった。腫瘍の最大径は0.1~8.0cm(中央値0.8cm)で,1手術あたりの切除病巣数の中央値は1個(1~7個)であった。手術38回における術式の内訳は,部分切除28例,区域切除6例,肺葉切除3例,胸壁合併切除1例であった。肺転移切除前後にifosfamideやdoxorubicinを主体とした化学療法が20例に施行されていた。原発巣治療開始から肺転移が発見されるまでの期間(disease-free intervalと定義,以下DFI),は中央値9ヶ月(0~110ヶ月)で,同時性肺転移は6例であった。手術関連死亡,術後合併症については全症例で認めなかった(Table 1)。

骨軟部腫瘍肺転移切除後の全生存率は,1年生存率88.7%,5年生存率47.9%,生存期間中央値は28ヶ月(Figure 1)であった。さらに無再発生存は,1年無再発生存41.2%,5年無再発生存は20.6%,無再発生存期間中央値は9ヶ月(Figure 2)であった。

予後因子の解析では,年齢(60歳以下 vs 61歳以上),性別,肺転移腫瘍個数(1個 vs 2個以上)および腫瘍最大径(1.0cm未満 vs 1.0cm以上),手術回数(1回 vs 2回以上),DFI(12ヶ月未満 vs 12ヶ月以上),術前後化学療法の有無を検討した。単変量解析では,年齢($p=0.033$)およびDFI($p=0.027$)にて有意差が認められた。多変量解析では,年齢(60歳以下, $p=0.026$),DFI($p=0.021$)に有意差を認めた(Table 2)。

考察

骨軟部悪性腫瘍における肺転移の治療は,予後に影響を与える重要な因子である。比較的稀な疾患であり,肺転移切除に関する前向き無作為比較試験の報告はこれまでになく,治療方針に対する明確な指針はないのが現状である。しかし実臨床では肺転移巣の外科的完全切除が予後を改善するとの報告が多く,外科切除は骨軟部肉腫肺転移の治療として広く受け入れられている。

近年の骨軟部肉腫肺転移の治療成績報告をTable 3にまとめた。^{2,9}骨軟部肉腫肺転移の予後因子としては,年齢,転移個数,組織型,腫瘍最大径,DFI,根治度などが報告されている(Table 3)。本検討では年齢およびDFI

Table 1. Characteristics of Patients That Underwent Pulmonary Metastasectomy for Metastases from Osteosarcoma Or Soft Tissue Sarcoma

Variables	n=28	%
Sex		
Male	17	61
Female	11	39
Age (years, median/range)	61/13-82	
Number of metastasis (median/range)	1/1-7	
Tumor size (cm, median/range)	0.8/0.1-8.0	
DFI (months, median/range)	9/0-110	
Preoperative chemotherapy		
Yes	20	71
No	8	29
Postoperative chemotherapy		
Yes	17	61
No	11	39
Histology		
Malignant fibrous histiocytoma	12	43
Osteosarcoma	11	39
Synovial sarcoma	3	11
Others	2	7
Number of surgery		
1	20	71
≥2	8	29
Perioperative complications	0	0
Surgery-related death	0	0

DFI: disease-free interval.

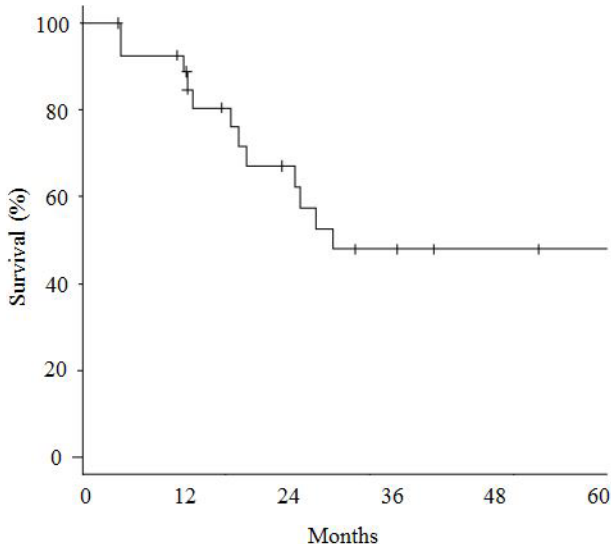


Figure 1. The overall survival curves of patients with metastases from osteosarcoma or soft tissue sarcoma.

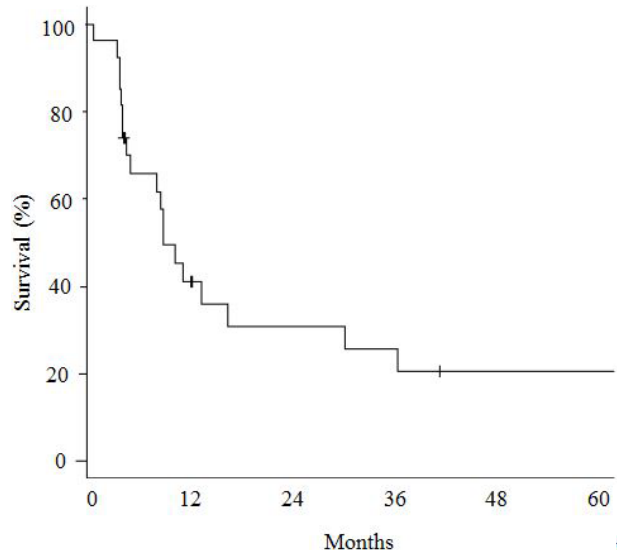


Figure 2. The disease-free survival curves of patients with metastases from osteosarcoma or soft tissue sarcoma.

Table 2. The Prognostic Factors Associated with the Overall Survival According to Univariate and Multivariate Analyses

Factor	Number of patients	5-year survival (%)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Sex						
Female	11	28	0.35 (0.12-1.05)	0.06		
Male	17	58.7				
Age						
<61	13	67.1	3.80 (1.11-12.98)	0.033	4.32 (1.19-15.68)	0.026
≥61	15	24.4				
Tumor size (mm)						
<10	16	61.2	2.88 (0.95-8.66)	0.059		
≥10	12	30.7				
Number of surgery						
1	20	41.9	0.94 (0.29-3.02)	0.918		
≥2	8	70				
Perioperative chemotherapy						
Yes	20	51.2	1.383 (0.45-4.26)	0.572		
No	8	42.9				
DFI						
<12 months	19	24.1	0.17 (0.04-0.82)	0.027	0.15 (0.03-0.76)	0.021
≥12 months	9	87.5				
Number of metastatic nodule						
1	21	45.9	0.86 (0.27-2.78)	0.799		
≥2	7	53.6				
Histology						
Osteosarcoma	11	44.2	0.95 (0.31-2.89)	0.924		
Soft tissue sarcoma	17	50.5				

について有意差を認めた。児嶋ら⁸の報告でも、若年手術例における生存期間の延長が報告されている。この理由

として、若年齢群に複数回手術症例が多いこと（1.46回 vs 1.33回）、切除個数が多いこと（1.95個 vs 1.26個）が

Table 3. Reported Outcomes and Prognostic Factors of Patients That Underwent Pulmonary Metastasectomy for Metastases from Osteosarcoma Or Soft Tissue Sarcoma

Author (year)	Number of patients	Osteosarcoma/ Soft tissue sarcoma	Perioperative chemotherapy cases	5-year survival (%)	Prognostic factors
Chen (2008)	23	23/0	23	31	NL
Smith (2009)	94	0/94	NA	15	CR, DFI
García Franco (2010)	52	31/21	1	31	DFI
Kim (2011)	97	97/0	49	50	CR, DFI, NL
Predina (2011)	48	0/48	31	52	NA
Mizuno (2013)	52	22/30	NA	51	CR, Tumor size
Kojima (2015)	36	13/23	18	66	Age
Chudgar (2017)	760	0/760	183	33	Tumor size, Subtype, IT, NL
This study (2017)	28	11/17	20	47.9	Age, DFI

NA: not applicable, NL: number of resected lesion, CR: complete resection, IT: increasing time.

挙げられ、耐術能が一般的に若年齢群の方が高いことを考慮すれば、高年齢群に比して完全切除が達成できる可能性が高い点が考えられる。また、DFIについての検討では、以前の報告でも同様に365日以上症例で有意差を認めている。⁶ この理由としては、長期再発を認めない症例は化学療法を含めた集学的治療により病勢のコントロールができていたことが第一に挙げられる。このような症例で肺転移が出現する場合には、積極的に手術治療に踏み切ることが推奨される。

肺切除後の肺転移再々発例に対する再々切除に関しては、本検討では予後因子とはならなかったものの、再手術によって完全切除が可能であった症例においては有意に治療成績が良好とする報告もあり、¹⁰ 完全切除が見込まれる肺転移再々発例には再切除を行う意義は否定できないと考えられた。

肺転移切除後の予後であるが、1990年代における5年生存率は30%程度と報告されていたが、近年では5年生存率50%以上と良好な成績が複数報告されている。⁵⁻⁸ 本検討では、観察期間中央値が23ヶ月と短いものの、5年生存率47.9%とこれまでの報告と同等の成績であった。

近年の予後改善理由としては、画像診断の進歩により、より小型の肺転移が発見可能となったことで肺切除量を必要最小限にできること、これにより再手術に耐え得る肺予備能の温存ができ再切除の適応が広がったことが考えられる。また、骨軟部腫瘍に対するMAID療法(ADM+IFM+DTIC)などの強力かつ有効な化学療法の進歩や、マルチチロシンキナーゼ阻害薬であるバズパニブなどの分子標的治療薬の開発¹¹も予後延長に寄与するものと考えられるが、これは今後の検討が必要であろう。さらには完全切除症例で予後が延長されるという報告も多く認められ、^{2,6,7} 切除症例の選択バイアスが良好な結果

に寄与している可能性は十分に考えられた。

本検討のlimitationとしては後ろ向き研究であること、症例数が少ないこと、化学療法の適応およびレジメンが統一されていないことなどが挙げられる。骨軟部肉腫肺転移切除例は比較的稀な疾患であるため、その予後改善に向けての多施設前向き研究が望まれる。

結 語

当科における骨軟部肉腫肺転移切除例の手術成績および予後因子の解析を行った。外科的切除により長期生存を認める症例もあり、今後さらなる検討を行うことが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT. The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965;49:357-363.
2. Smith R, Pak Y, Kraybill W, Kane JM 3rd. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:356-361.
3. García Franco CE, Torre W, Tamura A, Guillén-Grima F, San-Julian M, Martín-Algarra S, et al. Long-term results after resection for bone sarcoma pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:1205-1208.
4. Predina JD, Puc MM, Bergey MR, Sonnad SS, Kucharczuk JC, Staddon A, et al. Improved survival after pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:913-919.
5. Chen F, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Watanabe K, Nakayama T, et al. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcomas of the extremities. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:1235-1239.
6. Kim S, Ott HC, Wright CD, Wain JC, Morse C, Gaissert

- HA, et al. Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1780-1787.
7. Mizuno T, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Fukui T, Ishiguro F, et al. Pulmonary metastasectomy for osteogenic and soft tissue sarcoma: who really benefits from surgical treatment? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:795-799.
8. 児嶋秀晃, 清水麗子, 茅田洋之, 宮田奈央子, 馬庭知弘, 高橋祥司, 他. 骨軟部肉腫肺転移の治療成績と予後因子解析. *日呼外会誌*. 2015;29:678-683.
9. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, Bucciarelli PR, Tan KS, D'Angelo SP, et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154:319-330.e1.
10. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest*. 1995;107(Suppl):322S-331S.
11. 新井裕幸, 深澤宣明, 上田文枝. 抗悪性軟部腫瘍薬パゾパニブ塩酸塩 (ヴォトリエント®錠) の薬理作用と臨床効果. *日薬理誌*. 2013;141:37-42.