

ORIGINAL ARTICLE

頭頸部癌肺転移に対する胸腔鏡手術の治療成績

浅野久敏¹・尾高 真¹・塚本 遥¹・柴崎隆正¹・
森 彰平¹・山下 誠¹・森川利昭¹

Surgical Outcomes of Thoracoscopic Metastasectomy for Head and Neck Cancer

Hisatoshi Asano¹; Makoto Odaka¹; You Tsukamoto¹; Takamasa Shibazaki¹;
Shohei Mori¹; Makoto Yamashita¹; Toshiaki Morikawa¹

¹Department of Thoracic Surgery, Jikei University, School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Few reports have examined the treatment outcomes of surgery for metastases of head and neck cancer to the lung. **Methods.** We reviewed the surgical and oncological results of 38 patients who underwent lung resection for pulmonary metastasis from head and neck cancer from 2005 to 2015. **Results.** Seventeen patients with pharyngeal cancer, eight with laryngeal cancer, and eight with tongue cancer were included. Of these patients, 28 had greater than stage III disease. Twenty-six patients developed pulmonary metastasis within two years of the initial treatment of head and neck cancer. The mean disease-free interval (DFI) from the treatment for head and neck cancer was 17 months (range: 1-61 months). All patients underwent lung resection via the thoracoscopic approach. Thirty-three patients achieved complete resection. The median survival period was 43 months (range 1-119 months) after lung resection for pulmonary metastasis. The 5-year overall survival rate for all these patients was 49.1%. A DFI < 17 months ($p=0.0409$) and incomplete resection ($p<0.0003$) tended to result in an extremely poor prognosis. **Conclusion.** If complete resection is possible, aggressive surgical treatment for head and neck cancer metastases to the lung may improve the prognosis.

(JJLC. 2018;58:83-87)

KEY WORDS — Head and neck cancer, Pulmonary metastasis, Lung resection, Thoracoscopic surgery

Corresponding author: Makoto Odaka.

Received July 14, 2017; accepted January 19, 2018.

要旨 — **目的.** 頭頸部癌の肺転移に対する胸腔鏡手術の治療成績を検討した。 **方法.** 2005年から2015年に頭頸部癌肺転移に対し肺切除術を施行した38例を対象とし、治療成績を調べた。 **結果.** 頭頸部癌の発生部位は咽頭癌17例、喉頭癌8例、舌癌8例であった。原発病変の病期は28例がstage III以上であった。頭頸部癌治療から2年以内に肺転移を来した症例が26例であった。頭頸部癌治療から肺転移発見までの期間(DFI)中央値は17

か月(範囲:1~61か月)であった。全症例に対して胸腔鏡手術を行った。肺転移に対する肺切除術後の生存期間中央値は43か月(範囲:1~119か月)、5年全生存率49.1%であった。DFI 17か月未満($p=0.0409$)、不完全切除($p<0.0003$)症例で有意に予後不良であった。 **結論.** 頭頸部癌肺転移に対して完全切除が可能であれば、肺転移切除が予後を改善する可能性が示唆された。

索引用語 — 頭頸部癌, 肺転移, 肺切除術, 胸腔鏡手術

¹東京慈恵会医科大学付属病院呼吸器外科。
論文責任者:尾高 真。

受付日:2017年7月14日,採択日:2018年1月19日。

はじめに

胸腔鏡手術 (video-assisted thoracic surgery : VATS) が転移性肺腫瘍に対して積極的に行われるようになり、転移性肺腫瘍に対する外科的治療の有効性が多く報告されてきた。大腸癌や腎癌ではガイドラインにおいて積極的に肺転移に対する切除を勧めている。¹ 頭頸部癌は血行性転移先臓器として肺が最も頻度が高い。しかし頭頸部癌の肺転移に対する胸腔鏡手術の治療成績を検討した報告は少ない。今回我々は、頭頸部癌肺転移に対し VATS を施行した症例の治療成績を検討したので報告する。

対象と方法

当施設で 2005 年 1 月から 2015 年 12 月までの間に、転移性肺腫瘍に対し手術を施行した 240 例 265 手術の中で頭頸部癌の肺転移 38 例を対象とし、肺切除術後の治療成績と予後について検討した。頭頸部癌は口腔・鼻腔・咽頭・喉頭・唾液腺など頭頸部領域を原発とした悪性腫瘍とし、甲状腺癌を除外した。原発病変の病期は頭頸部癌取扱規約第 4 版に準じて決定した。頭頸部癌の種類、病期、組織型、治療を示した。原発病変の治療後は、6 か月毎に頸胸部 CT 検査にて経過観察を行った。放射線科医師による読影で肺転移を指摘された時点を、肺転移

認知時期と定義した。原発性肺癌と肺転移の区別は画像所見および病理診断にて判断した。頭頸部癌治療から肺転移発見までの期間を disease-free interval (DFI) とした。肺転移個数、腫瘍径、手術アプローチ、手術回数、手術内容、結果、予後を示した。結果は中央値(範囲)で示した。肺切除後の生存率を Kaplan-Meier 法を用いて計算した。p<0.05 をもって統計学的有意差ありと判定した。

結果

患者の背景を Table 1 に示した。肺切除時の年齢中央値は 61 歳 (33~83 歳)。性別は男性 25 例、女性 13 例。原発頭頸部癌の発生部位は咽頭癌 17 例、喉頭癌 8 例、舌癌 8 例、その他 5 例であった。組織型は扁平上皮癌 21 例、腺様嚢胞癌 3 例、その他 1 例であった。原発病変の病期は 38 例中 28 例 (74%) が stage III 以上と進行癌であった。原発病変に対する治療は手術単独 16 例、手術+化学療法 3 例、手術+放射線療法 9 例、手術+化学放射線療法 10 例であった。再発臓器として肺または胸腔内リンパ節転移が 18 例、頭頸部への局所再発 2 例、頭頸部リンパ節への再発 4 例であった。局所再発や所属リンパ節再発例には化学放射線療法を施行した。

患者の治療成績を Table 2 に示した。DFI が 1 年未満の症例 9 例 (24%)、1 年以上 2 年未満の症例 17 例 (45%)、2 年以上の症例 12 例 (31%) であり、2 年以内に肺転移を来した症例が 26 例と半分以上を占めた。DFI 中央値は 17 か月 (1~61 か月) であり、DFI が 17 か月未満は 18 例、17 か月以上は 20 例であった。肺転移個数は単発が

Table 1. The Clinical Characteristics of Primary Otorhinolaryngological Malignancies

Characteristics	Variable
Patients, n	38
Males/Females	25/13
Age, years (range)	61 (33-83)
Site of primary cancer	
pharyngeal cancer	17
tongue cancer	8
larynx cancer	8
others	5
Stage of primary cancer	
II	2
III	5
IV	23
unknown	8
Histological type	
squamous cell carcinoma	21
adenoid cystic carcinoma	3
others	1
Treatments	
surgery	16
surgery + radiation	9
surgery + chemotherapy	3
surgery + radiation + chemotherapy	10

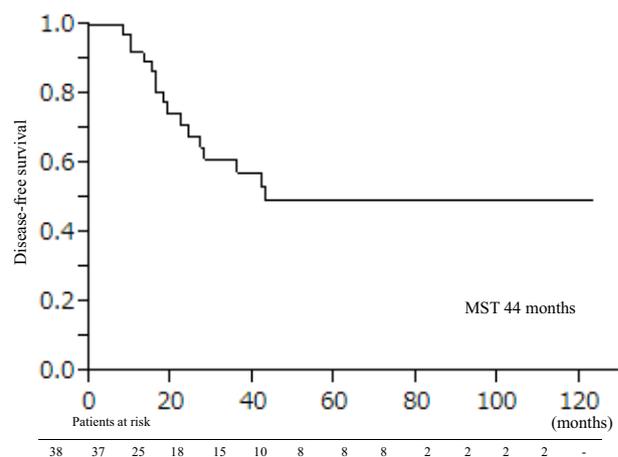


Figure 1. The overall survival of patients with lung metastasis from primary otorhinolaryngological malignancies. The *p*-value was calculated using a two-sided log-rank test. The time, in months, from lung resection is plotted on the X-axis. Numbers at risk are shown above the X-axis.

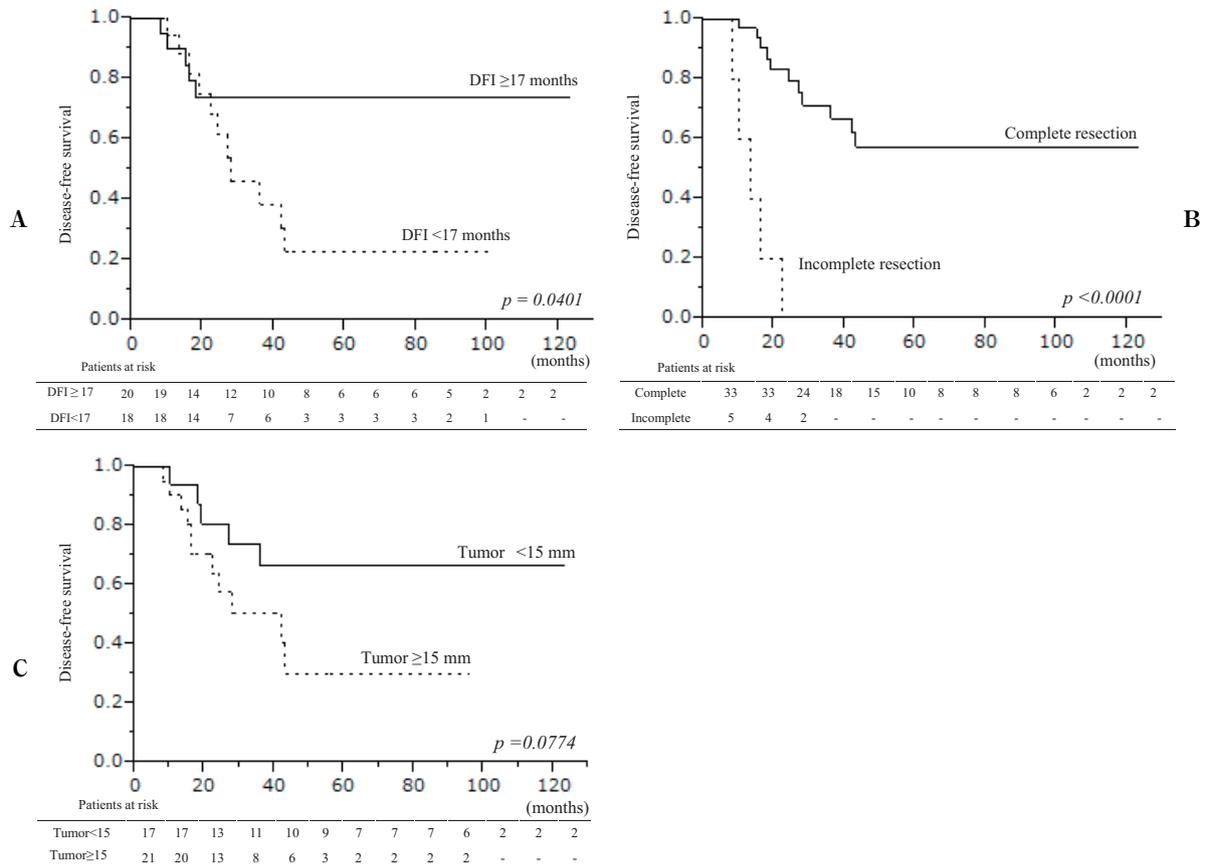


Figure 2. **A:** The overall survival according to a DFI ≥ 17 months or < 17 months. A Kaplan-Meier analysis of the overall survival was performed to compare patients with a DFI ≥ 17 months and DFI < 17 months. The p -value was calculated using a two-sided log-rank test. Time, in months, from lung resection is plotted on the X-axis. Numbers at risk are shown above the X-axis. **B:** The overall survival according to complete resection or incomplete resection. A Kaplan-Meier analysis of the overall survival was performed to compare patients with complete resection and incomplete resection. The p -value was calculated using a two-sided log-rank test. The time, in months, from lung resection is plotted on the X-axis. Numbers at risk are shown above the X-axis. **C:** The overall survival according to the tumor size. A Kaplan-Meier analysis of the overall survival was performed to compare patients with tumors ≥ 15 mm in size and tumors < 15 mm in size. The p -value was calculated using a two-sided log-rank test. The time, in months, from lung resection is plotted on the X-axis. Numbers at risk are shown above the X-axis.

25例(66%), 2個以上の多発肺転移が13例(34%)であった。多発肺転移症例の転移腫瘍肺内分布は、同一葉内への多発転移2例、片側二葉以上が2例、両側肺への多発転移が9例であった。肺転移の腫瘍径は15 mm (5~35 mm)であった。

手術は全例に対してVATSを行った。手術術式は、肺部分切除術31例、区域切除術3例、肺葉切除術4例であった。33例で腫瘍を完全切除したが、5例で周囲臓器(心膜や胸膜表面など)への浸潤を認め不完全切除に終わった。不完全切除例では術前胸部CTでは、判断が難しく手術所見にて判断せざるをえなかった。手術回数は1回が30例、複数回手術例8例であった。複数回手術の内

訳は2回が5例、3回が2例、5回が1例であった。手術時間は139分(58~620分)、出血量は10 ml(10~225 ml)であった。術後合併症は2例(気漏遷延、出血)に認め、手術死亡例はなかった。術後在院日数は5日(3~14日)であった。術後病理所見において、切除断端陽性症例は心膜に浸潤していた1例であった。それ以外の症例では切除断端は陰性であった。

肺切除術後生存期間中央値(median survival time: MST)は43か月(1~119か月)であった(Figure 1)。全生存率は1年生存率92.1%、3年生存率57.3%、5年生存率49.1%であった。DFI ≥ 17 か月、DFI < 17 か月の2群と比較すると、DFIが17か月以上では5年生存率が

Table 2. The Clinical Characteristics and Surgical Outcomes of Metastatic Lung Cancer

Characteristics	Variable
DFI	17 (1-61)
DFI \geq 17 months	20
DFI <17 months	18
Number of metastases	1 (1-3)
single tumor	25
multiple tumors	13
Tumor diameter (mm)	15 (5-35)
tumor \geq 15	21
tumor <15	17
Approach	
bilateral	11
unilateral	27
Procedures	
wedge resection	31
segmentectomy	3
lobectomy	4
Complete surgical resection	
complete	33
incomplete	5
Duration of surgery (min)	139 (58-620)
Blood loss (ml)	10 (10-225)
POHS (days)	5 (3-14)
Conversion	1
Complications	2
atelectasis	1
pneumonia	1
Number of procedures	
single	30
multiple	8
Recurrence	
+	18
-	20
Life and death	
alive	22
dead	16

DFI: disease-free interval, POHS: post-operative hospital stay.

73.7%, DFIが17か月未満では23%であり, DFI 17か月未満で有意に予後不良であった ($p=0.0401$) (Figure 2A). 肺転移に対する完全切除群と不完全切除群では生存率に有意差を認めなかった ($p<0.0001$) (Figure 2B). 腫瘍径が15 mm以上と15 mm未満では有意差を認めなかった ($p=0.0774$) (Figure 2C). 観察期間中に16例が原病死, 担癌生存7例, 無再発生存15例であった. 肺転移に対して手術を3回施行した患者は83か月, 5回施行した患者は100か月生存している.

次に, 肺転移後の生存期間に影響を与える因子をDFI, 原発頭頸部癌の病期, 原発癌に対する治療, 多発肺

Table 3. Univariate Analyses of Factors Affecting the Overall Survival

	HR	95% CI	<i>p</i> -value
DFI <17 months	2.8881	1.04-9.21	0.0409
Stage IV	1.8891	0.52-12.03	0.3633
Surgery + adjuvant therapy	1.3490	0.50-3.96	0.5582
Multiple tumors	0.8068	0.25-2.22	0.6881
Tumor \geq 15 mm	2.5292	0.90-8.10	0.0763
Bilateral	0.4628	0.10-1.43	0.1960
Incomplete resection	13.2616	3.58-49.05	0.0003
Multiple procedures	0.3432	0.05-1.24	0.1107

CI: confidence interval, HR: hazard ratio.

転移, 肺転移腫瘍径, 両側肺転移, 肺転移不完全切除, 複数回手術にて単変量解析で検討した. 原発頭頸部癌の病期, 治療, 肺転移腫瘍径, 多発肺転移, 両側肺転移, 複数回手術は予後に影響を与えなかった (Table 3). DFI 17か月未満, 不完全切除で有意に予後不良であった (Table 3).

考 察

転移性肺腫瘍に対する外科切除の適応は, 1965年にThomfordら²が報告した手術適応: ①全身状態が手術に耐えられる, ②原発巣がコントロールされている, ③肺以外に転移巣を認めない, ④肺転移は一側性である, が広く受け入れられてきた. しかし, 報告された当時と比較し, 現在では低侵襲手術および化学療法の進歩により転移性肺腫瘍に対する外科切除の適応範囲は変わってきた. 当科では転移性肺腫瘍に対する手術適応を下記としている. 1) 全身状態が手術に耐えられる, 2) 原発巣がすでに切除あるいはコントロールされ局所に再発を認めない, 3) 肺以外に転移巣を認めない, 4) 肺転移を両側肺に認めてもよい. ただし, 短期間で転移腫瘍の急激な増大例や新規病変の出現例に対しては適応を慎重に検討しなければならないと考える.

転移性肺腫瘍に対する肺切除の有効性が報告され, 大腸癌・骨軟部腫瘍の肺転移に対する肺切除術が有意に予後を改善すると報告された.^{3,4} これまで頭頸部癌肺転移に対する外科切除の治療成績についての報告は少ない. 頭頸部癌は肺転移を来しやすい固形癌の1つである.⁵ 肺転移を含め遠隔転移を来した頭頸部癌の予後は不良である. Leforら⁶は, 頭頸部癌肺転移に対し無治療では肺転移との診断後, MST 3か月, 1年生存率7%と報告した. Winterら⁷はMST 5か月, 1年生存率6%と報告した. 自験例では全体の18例(47%)が原発頭頸部癌治療後2年以内に遠隔転移を来しており, 肺転移が転移先臓器として最も多かった.

Wedman ら⁵は肺転移切除群の5年生存率59%、非切除群の5年生存率4%と、肺転移切除群の良好な結果を報告した。同様に諸家の報告からは頭頸部癌肺転移に対する肺転移切除後のMSTは19.4か月から26か月、5年生存率は20.9%から32%と報告されており、肺転移切除を施行した患者で有意に予後が良好であったとする報告が多い。⁶⁻¹⁰ 頭頸部癌肺転移に対し根治切除が可能であれば、肺転移切除が予後を改善するものと考えられる。自験例においても肺転移切除後のMST、生存率ともに今までの報告と同等の結果を示した。

本報告では、肺転移切除例において、原発頭頸部癌治療から肺転移発見までの期間(DFI)が17か月未満、肺転移の不完全切除が有意に予後不良因子であった。Shiono ら¹⁰はDFIが24か月以内を予後不良因子と報告し、Wedman ら⁵はDFIが短い症例ほど予後不良であると報告した。頭頸部癌治療後、早期での肺転移出現は予後不良であることが示された。また我々と同様に、Young ら⁸は肺転移に対する不完全切除を予後不良因子として報告した。他の報告では頸部リンパ節転移、^{8,10} 多発肺転移、⁸ 口腔癌¹⁰で予後不良と報告がある。またWinter ら⁷は、肺門縦隔リンパ節転移陰性例では予後が改善する傾向であると報告した。

転移性肺腫瘍に対してVATSでの肺切除術が多く行われている。転移性肺腫瘍は遠隔転移を来した全身疾患であり、肺切除を行った後にも再発を繰り返すことが多い。再度の肺切除術や手術後に化学療法を施行することも考えられ、肺切除の術式選択では肺機能をできるだけ温存した術式を選択すべきであると思われる。開胸手術では複数回の手術を躊躇せざるをえない場合もある。VATSでは低侵襲性、術後癒着の軽減などから開胸手術に比べ積極的に手術を選択できる範囲が広がっており、VATSを検討する意義はある。

今回の結果から、肺転移に対しての複数回の手術後に長期に生存している患者も存在する。Winter ら⁷は多発肺転移、両側肺転移であっても、完全切除が可能であれば積極的な手術を提言した。VATSによる低侵襲手術の進歩が、多発肺転移、両側肺転移に対しても手術適応の範囲を広げている。我々も両側肺転移例にも積極的に手術を行ってきた。今後さらに症例を蓄積し、頭頸部癌の肺転移に対する適切な手術適応の検討を続けていく必要

がある。

結語

頭頸部癌肺転移に対して完全切除が可能であれば、肺転移切除が予後を改善する可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の主旨は第52回日本肺癌学会総会(2011年、大阪)で発表した。

REFERENCES

1. 大腸癌研究会. 血行性転移の治療方針. 大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版. 東京:金原出版;2009:20-23.
2. Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT. The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965;49:357-363.
3. Kaifi JT, Gusani NJ, Deshaies I, Kimchi ET, Reed MF, Mahraj RP, et al. Indications and approach to surgical resection of lung metastases. *J Surg Oncol.* 2010;102:187-195.
4. Yano T, Shoji F, Maehara Y. Current status of pulmonary metastasectomy from primary epithelial tumors. *Surg Today.* 2009;39:91-97.
5. Wedman J, Balm AJ, Hart AA, Loftus BM, Hilgers FJ, Gregor RT, et al. Value of resection of pulmonary metastases in head and neck cancer patients. *Head Neck.* 1996; 18:311-316.
6. Lefor AT, Bredenberg CE, Kellman RM, Aust JC. Multiple malignancies of the lung and head and neck. Second primary tumor or metastasis? *Arch Surg.* 1986;121:265-270.
7. Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G, Hummel M, Rüttinger D, Zilbauer A, et al. Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2915-2926.
8. Young ER, Diakos E, Khalid-Raja M, Mehanna H. Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2015;40:208-218.
9. Nibu K, Nakagawa K, Kamata S, Kawabata K, Nakamizo M, Nigauri T, et al. Surgical treatment for pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol.* 1997;18:391-395.
10. Shiono S, Kawamura M, Sato T, Okumura S, Nakajima J, Yoshino I, et al. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:856-860.