

Table 3 Cardiovascular or respiratory events in the chronic phase (>6 months after surgery) and cancer recurrence in patients with vs. those without postoperative cardiopulmonary complications in the acute phase after lung cancer surgery

Variables	With cardiopulmonary complications (<i>N</i> = 90)	Without cardiopulmonary complications (<i>N</i> = 370)	<i>p</i> value
All cardiovascular or respiratory events	21 (23 %)	18 (5 %)	<0.0001
Cardiovascular events	14 (16 %)	11 (3 %)	<0.0001
Acute heart failure	3	2	
Arrhythmias	7	2	
Coronary artery disease	0	4	
Peripheral vascular disease	2	0	
Cerebrovascular disease	2	3	
Respiratory events	7 (8 %)	7 (2 %)	0.015
Pneumonia	6	6	
Acute respiratory distress syndrome	1	1	
Cancer recurrence	24 (27 %)	72 (19 %)	0.13

Clinical outcome in the chronic phase

There were significantly more CVR events in the chronic phase in the patients with, than in those without, postoperative cardiopulmonary complications in the acute phase (23 vs. 5 %; $p < 0.0001$; Table 3). Among the CVR events, the most common cardiovascular events were arrhythmias, especially atrial fibrillation ($N = 6$). All these patients with atrial fibrillation ($N = 6$) in the chronic phase had experienced transient atrial fibrillation in the acute phase after surgery. Most had recurrent atrial fibrillation for more than 2 years after surgery. The incidence of cardiovascular events in the chronic phase was significantly higher in those who had than in those who had not suffered postoperative cardiopulmonary complications in the acute phase (16 vs. 3 %; $p < 0.0001$). The incidence of respiratory events in the chronic phase was also significantly higher in those who had than in those who had not suffered postoperative cardiopulmonary complications in the acute phase (8 vs. 2 %; $p = 0.015$). Cancer recurrence was seen in 24 (27 %) of the patients with, and 72 (19 %) of the patients without, postoperative cardiopulmonary complications. There was no significant difference in the incidence of cancer recurrence between the patients who had and those who had not suffered postoperative cardiopulmonary complications in the acute phase after surgery. In addition, we performed univariate and multivariate analyses of risk factors for CVR events in the chronic phase (Table 4). Multivariate analysis revealed that postoperative BNP levels and postoperative complications in the acute phase were significant predictors of CVR events in the chronic phase.

Discussion

The findings of this study strongly suggest that patients with postoperative cardiopulmonary complications in the acute phase after lung cancer surgery are at increased risk for CVR events in the chronic phase. Thus, careful follow-up examinations for CVR events are necessary for patients with postoperative complications in the acute phase after lung cancer surgery.

In this study, preoperative and postoperative elevated BNP levels were associated with the incidence of CVR events in the chronic phase following lung cancer surgery. It has been reported that an increased BNP level is associated with advanced age and hypertension [5, 10] and predicts cardiovascular events in a community-based population [5, 11]. It has also been reported that increased BNP levels are associated with pulmonary diseases including not only primary pulmonary hypertension [12] and chronic thromboembolic pulmonary hypertension [13], but also COPD [7, 14]. The common pathway to BNP elevation in these pulmonary diseases seems to be right ventricular (RV) overload. According to some recent studies, patients with RV pressure or volume overload had a leftward shift of the ventricular septum toward the center of the LV cavity [15], resulting in geometric distortion of the left ventricle. Leftward ventricular septal shift in patients with RV overload leads to LV diastolic dysfunction. LV diastolic dysfunction is believed to be a risk factor not only for atrial fibrillation [16] or acute heart failure, but also for COPD [17]. In the present study, all patients with atrial fibrillation ($N = 6$) in the chronic phase experienced transient atrial fibrillation in the acute phase following lung cancer surgery. All of these

Table 4 Univariate and multivariate analyses of factors for cardiovascular or respiratory events in the chronic phase (>6 months after surgery)

Variable	Univariate Odds ratio (95 %CI)	<i>p</i> value	Multivariate Odds ratio (95 %CI)	<i>p</i> value
Age, years	1.118 (1.059–1.181)	<0.0001	1.049 (0.95–1.159)	0.34
Male	1.423 (0.656–3.088)	0.37		
Hypertension	2.159 (1.036–4.500)	0.04	1.539 (0.376–6.31)	0.55
Dyslipidemia	0.570 (0.228–1.422)	0.23	0.752 (0.143–3.969)	0.74
Diabetes mellitus	0.621 (0.183–2.108)	0.44		
COPD	2.166 (1.017–4.614)	0.045	0.501 (0.103–2.444)	0.39
Ischemic heart disease	1.908 (0.411–8.850)	0.41		
Preoperative BNP levels (pg/mL)	1.016 (1.006–1.026)	0.002	0.956 (0.911–1.003)	0.07
Lung cancer stage				
I vs II	2.213 (0.970–5.052)	0.06	3.479 (0.689–17.569)	0.05
I vs III	1.155 (0.362–3.689)	0.89	1.108 (0.122–10.079)	0.81
Induction chemotherapy	3.058 (0.823–11.365)	0.095	0.591 (0.026–13.415)	0.74
VATS procedure	0.218 (0.103–0.461)	<0.0001	0.468 (0.091–2.412)	0.36
Mediastinal lymph node dissection	0.412 (0.186–0.912)	0.03	0.429 (0.085–2.159)	0.30
Adjuvant chemotherapy	1.165 (0.532–2.553)	0.70		
Postoperative BNP levels (pg/mL)	1.028 (1.011–1.045)	0.001	1.047 (1.008–1.087)	0.02
Postoperative complications	8.256 (3.847–17.72)	<0.0001	5.274 (1.152–24.139)	0.03

BNP B-type natriuretic peptide, CI confidence interval, COPD chronic obstructive pulmonary disease, VATS video-assisted thoracic surgery

six patients had elevated BNP levels (>30 pg/mL) before and after surgery and four had COPD. LV diastolic dysfunction has been reported to cause mild elevation of BNP levels [18, 19]. We previously reported that LV diastolic dysfunction or elevated BNP levels (>30 pg/mL) before surgery were associated with the incidence of atrial fibrillation in the acute phase after lung cancer surgery [8, 20]. The patients with LV diastolic dysfunction or elevated BNP levels before surgery continued to have LV diastolic dysfunction after surgery, indicating that we should monitor patients with atrial fibrillation in the acute phase after surgery to detect recurrent atrial fibrillation in the chronic phase. In the present study, seven patients suffered respiratory events in the chronic phase after surgery, five of whom had elevated BNP levels (>30 pg/mL) before and after surgery. In summary, elevated BNP levels were associated with both cardiovascular and respiratory events. Therefore, careful follow-up is necessary for patients with elevated BNP levels during both the acute and chronic phases following lung cancer surgery.

To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the effect of postoperative cardiopulmonary complications on long-term outcomes after lung cancer surgery. Serum BNP levels should be measured before surgery and effective prophylactic strategies should be considered for patients with elevated preoperative BNP levels to reduce the incidence of postoperative cardiopulmonary complications and CVR events in the long term. This was a single-institution clinical study, which restricts the generalizability of the results, and the number of patients in the study

cohort was relatively small; thus, additional investigations are necessary to define the clinical impact of postoperative cardiopulmonary complications on long-term outcomes for lung cancer patients in the chronic phase.

In conclusion, the results of the present study demonstrated that postoperative cardiopulmonary complications in the acute phase were associated with CVR events in the chronic phase after lung cancer surgery. Patients with postoperative cardiopulmonary complications in the acute phase need to be followed up carefully, not only for cancer recurrence but also for CVR events in the long term.

Acknowledgments No financial support for the study was provided by any organization. We declare no financial disclosures or conflicts of interest.

References

1. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE 2nd, Landreneau RJ, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1013–9.
2. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaisert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from the society of thoracic surgeons general thoracic surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:247–54.
3. Birim O, Kappetein AP, Waleboer M, Puvimanasinghe JP, Eijkemans MJ, Steyerberg EW, et al. Long-term survival after non-small cell lung cancer surgery: development and validation of a prognostic model with a preoperative and postoperative mode. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:491–8.

4. Win T, Jackson A, Sharples L, Groves AM, Wells FC, Ritchie AJ, et al. Relationship between pulmonary function and lung cancer surgical outcome. *Eur Respir J*. 2005;25:594–9.
5. Suzuki M, Hamada M, Yamamoto K, Kazatani Y, Hiwada K. Brain natriuretic peptide as a risk marker for incident hypertensive cardiovascular events. *Hypertens Res*. 2002;25:669–76.
6. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16:63–70.
7. Inoue Y, Kawayama T, Iwanaga T, Aizawa H. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. *Intern Med*. 2009;48:503–12.
8. Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, Kimura T, Maekura R, et al. Predictive value of B-type natriuretic peptide for postoperative atrial fibrillation following pulmonary resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:787–91.
9. Nojiri T, Inoue M, Yamamoto K, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, et al. B-type natriuretic Peptide as a predictor of postoperative cardiopulmonary complications in elderly patients undergoing pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1051–5.
10. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension*. 1996;28:22–30.
11. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O’Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 2013;310:66–74.
12. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:202–8.
13. Reesink HJ, Tulevski II, Marcus JT, Boomsma F, Kloek JJ, Vonk Noordegraaf A, et al. Brain natriuretic peptide as noninvasive marker of the severity of right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:537–43.
14. Stolz D, Breidhardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2008;133:1088–94.
15. Louie EK, Lin SS, Reynertson SI, Brundage BH, Levitsky S, Rich S. Pressure and volume loading of the right ventricle have opposite effects on left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 1995;92:819–24.
16. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1636–44.
17. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362:217–27.
18. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002;105:595–601.
19. Goto T, Ohte N, Wakami K, Asada K, Fukuta H, Mukai S, et al. Usefulness of plasma brain natriuretic peptide measurement and tissue Doppler imaging in identifying isolated left ventricular diastolic dysfunction without heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106:87–91.
20. Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, Maekura R, Yamamoto K, et al. Predictive value of preoperative tissue Doppler echocardiographic analysis for postoperative atrial fibrillation after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:764–8.

Surgery for pulmonary malignancies in patients with a previous history of head and neck squamous cell carcinoma

Ryu Kanzaki · Masayoshi Inoue · Masato Minami · Yasushi Shintani · Tomoyuki Nakagiri · Soichiro Funaki · Mikihiko Kogo · Yoshiaki Yura · Hidenori Inohara · Noriyoshi Sawabata · Meinoshin Okumura

Received: 27 November 2012 / Accepted: 23 January 2013 / Published online: 16 April 2013
© Springer Japan 2013

Abstract

Purpose To examine the perioperative and long-term outcomes of surgery for malignancies of the lungs in patients with a history of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and to evaluate the risk factors associated with postoperative complications.

Methods The data of 39 patients with a history of HNSCC who underwent pulmonary resection were reviewed. The perioperative and long-term outcomes were analyzed.

Results Eight patients (21 %) had difficult airways, and nine patients (23 %) developed postoperative complications. A low body mass index (<18.5), a history of malignancy besides HNSCC and chronic obstructive pulmonary disease were each found to be significantly associated with the development of postoperative complications. The 5-year survival rate of all patients was 80 %.

Conclusions The airway management of patients with a history of HNSCC should be carefully undertaken. Preoperative assessment of their nutritional status and careful prevention of air leakage during surgery are important. Because favorable outcomes can be achieved, aggressive surgical management should be considered for the treatment of pulmonary malignancies in patients with a history of HNSCC.

Keywords Pulmonary metastasis · Lung cancer · Head and neck cancer

Introduction

Head and neck cancer (HNC) is the fifth most common cancer worldwide [1]. Squamous cell carcinoma is the most common histological type of HNC. It has been reported that distant metastases of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) occur most frequently in the lungs, followed by the bones and liver [2, 3]. In addition to having a high incidence of pulmonary metastases, patients with a history of HNSCC also have a higher risk of developing primary lung cancer [4, 5]. In this situation, the surgical treatment of pulmonary malignancies, including second and metastatic cancers, in patients with a history of HNSCC is not rare. However, information about the perioperative management of these patients remains limited, and airway problems, such as aspiration pneumonia or intubation difficulties, i.e. a difficult airway, are expected to be problematic.

The aim of this study was to examine the perioperative outcomes of surgery for malignancies of the lungs in patients with a history of HNSCC. In particular, we evaluated the risk factors associated with postoperative

R. Kanzaki · M. Inoue (✉) · M. Minami · Y. Shintani · T. Nakagiri · S. Funaki · N. Sawabata · M. Okumura
Department of General Thoracic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, L5-2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
e-mail: mi@thoracic.med.osaka-u.ac.jp

M. Kogo
Department of Oral and Maxillofacial Surgery 1, Osaka University Graduate School of Dentistry, Osaka, Japan

Y. Yura
Department of Oral and Maxillofacial Surgery 2, Osaka University Graduate School of Dentistry, Osaka, Japan

H. Inohara
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

complications. The long-term outcomes were also analyzed to evaluate the significance of surgery for malignancies of the lungs in patients with a history of HNSCC.

Patients and methods

The present study is a retrospective analysis of consecutive patients with a history of head and neck squamous cell carcinoma who underwent pulmonary resection for thoracic malignancies between 1994 and 2011 in our hospital. During this period, a total of 45 pulmonary resections were performed on 39 patients (six patients underwent repeat thoracotomy). In the six patients who underwent repeat pulmonary resection, only the data for the first pulmonary resection were analyzed in the present study. Thirty-seven patients were male, two patients were female, and the mean age of all patients was 64.0 years (median 66.0 years; range 23–81 years). The patient characteristics are summarized in Table 1. The criteria used for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in this study were according to the “guidelines for the diagnosis and treatment of COPD 3rd edition” published by the Japanese respiratory society [6].

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	No. of patients
Sex	
Male	37 (95 %)
Female	2 (5 %)
Age (years)	
Mean \pm SD	64.0 \pm 11.4
Range	23–81
Smoking status	
Current	4 (10 %)
Ex	33 (85 %)
Never	2 (5 %)
Brinkman index	
Mean \pm SD	1195 \pm 906
Range	0–5000
Body mass index	
Mean \pm SD	21.8 \pm 3.6
Range	15.2–31.8
Medical history	
Malignancy besides HNSCC	11 (28 %)
COPD	7 (18 %)
Hypothyroidism	6 (15 %)
Coronary artery disease	4 (10 %)
Hypertension	9 (23 %)
Diabetes mellitus	3 (8 %)
Chronic liver disease	2 (5 %)
Chronic kidney disease	1 (3 %)

The patients in the present study were all heavy smokers, had relatively low body mass indices (BMI) (a BMI <18.5 kg/m² is defined as underweight according to the WHO BMI cut-off points [7]), and showed high incidences of a history of malignancy besides HNSCC and comorbidities such as COPD. Eleven patients had a history of malignancy besides HNSCC: seven patients had esophageal cancer, two patients had gastric cancer, one patient had both gastric and colon cancers and one patient had both esophageal and gastric cancers. In all of these patients, the other malignancies had been previously treated at the time of pulmonary resection. Six patients had hypothyroidism due to radiotherapy for primary HNSCC.

All patients had been treated for primary HNSCC with curative intent, as summarized in Table 2. Seven patients

Table 2 Clinical characteristics of the patients with head and neck squamous cell carcinoma

Characteristics	No. of patients
Location of primary HNSCC	
Oral cavity	11 (28 %)
Oropharynx	4 (10 %)
Nasopharynx	1 (3 %)
Hypopharynx	9 (23 %)
Larynx	14 (36 %)
Stage of primary HNSCC	
I	7 (18 %)
II	4 (10 %)
III	12 (31 %)
IVA	9 (23 %)
IVB	1 (3 %)
Unknown	6 (15 %)
Treatment of primary HNSCC	
S,C,R	7 (18 %)
S,R	7 (18 %)
C,R	14 (36 %)
S	5 (13 %)
R	6 (15 %)
History of local relapse	
Yes	9 (23 %)
No	30 (77 %)
Tracheostoma	
Yes	2 (5 %)
No	37 (95 %)
Time interval between treatment for primary HNSCC and detection of pulmonary nodule(s) (months)	
Mean	29
Median	15
Range	0–163

S surgery, C chemotherapy, R radiation

underwent a combination of surgery, chemotherapy and irradiation (including concurrent and sequential regimens), seven patients underwent surgery and radiotherapy, 14 patients underwent chemotherapy and radiotherapy (including concurrent and sequential regimens), five patients underwent surgery alone, and six patients underwent radiotherapy alone. The follow-up after treatment for primary HNSCC was generally based on chest X-rays or chest computed tomography (CT) and cervical CT, and physical examinations and a blood chemistry analysis were performed every six to 12 months after treatment. Pulmonary nodule(s) and primary HNSCC were detected simultaneously in six patients and metachronously in 33 patients. The mean and median time intervals between the treatment for primary HNSCC and detection of pulmonary nodule(s) were 29 and 15 months, respectively (range 0–163 months).

Preoperative diagnostic procedures to treat pulmonary nodules were attempted in 20 patients (transbronchial biopsy was performed in 14 patients and CT-guided percutaneous core needle biopsy was performed in six patients), and a pathological diagnosis of malignancy was confirmed preoperatively in 18 patients. When pulmonary metastases from HNSCC were suspected preoperatively, patients underwent resection of the pulmonary metastases if they met the following criteria: (1) the pulmonary nodules were deemed completely resectable, (2) the absence of apparent mediastinal lymph node metastases was determined by a preoperative radiological examination, (3) metastatic disease was limited to the lungs or extrapulmonary distant metastasis was controlled or controllable if present, (4) locoregional control of the primary HNSCC was achieved, and (5) good overall general conditions and adequate respiratory function to tolerate lung resection were present. The type of resection was selected according to the size and location of the tumors and the overall general conditions and respiratory function of the patients. A lesser resection was preferably selected as long as a curative resection was possible. When primary lung cancer was suspected preoperatively, lobectomy and mediastinal lymph node dissection were generally performed. Sublobar resection and/or omission of mediastinal lymph node dissection were performed in patients with an impaired general condition or respiratory function.

The medical, surgical and anesthesia records were thoroughly reviewed to analyze operation-related factors and postoperative complications. In the present study, a difficult airway was defined as one with Cormack Lehane grade III or IV [8], the need for devices besides a direct vision laryngoscope or the need for tracheostomy for airway management. Postoperative complications were graded according to the Clavien–Dindo classification of surgical complications [9]. All specimens obtained from pulmonary resection were reviewed by pathologists. When

the pulmonary lesions were pathologically diagnosed as “squamous cell carcinoma, difficult to distinguish primary lung cancer from metastases from HNSCC,” it was determined whether the lesions were primary lung cancer or metastases from HNSCC based on the clinical factors, i.e. determined by thoracic and head and neck surgeons who considered the stage of the primary HNSCC, the preoperative radiological findings and the clinical course of the patient.

Postoperative chemotherapy was performed in two patients with primary lung cancer and seven patients with pulmonary metastases from HNSCC. The follow-up was generally based on chest CT, physical examination and laboratory blood tests performed every six to 12 months after lung resection. Follow-up information was obtained from the hospital medical records and letters from general practitioners. The overall survival was defined as the time interval between the date of lung resection and death or the last follow-up for living patients (censored). The time interval between lung resection and the latest follow-up in the present study ranged from one to 213 months (median 38 months).

The following factors were assessed for an association with the development of postoperative complications using a univariate analysis: age (<65 years/≥65 years), smoking status (current/ex, never), BMI (<18.5/≥18.5), medical history (malignancy besides HNSCC, COPD, hypothyroidism, coronary artery disease, hypertension, diabetes mellitus, chronic liver disease, chronic kidney disease), treatment of primary HNSCC (including/not including surgery), the presence of tracheostoma, time interval between treatment for primary HNSCC and pulmonary resection (<24 months/≥24 months), the surgical approach, type of resection and the extent of lymph node dissection (mediastinal/hilar or none). All statistical analyses were conducted using the Stat View 5.0 software program (SAS Institute, Berkeley, CA). The data are expressed as the mean values ± SD. Differences in clinical variables between two groups were evaluated using Fisher’s exact test. The overall survival was analyzed with the Kaplan–Meier method using the date of pulmonary resection as the starting point. The significance of differences between groups was analyzed by the log-rank test. A *p* value <0.05 was considered to be statistically significant.

Results

The mean and median time intervals between the treatment for primary HNSCC and pulmonary resection were 34 and 24 months, respectively (range 4–166 months). A complete resection was achieved in 37 patients (95 %). Eight patients (21 %) had difficult airways, and one of these eight patients required a planned tracheostomy for airway

management. All of these patients had undergone treatment for primary HNSCC with radiotherapy, and four of these eight patients had already undergone surgery. The patient who required a planned tracheostomy was a 66-year-old male. He had undergone chemoradiotherapy for hypopharynx cancer 28 months before the pulmonary resection. A physical examination by an anesthesiologist revealed that he had difficulty in opening his mouth, with an opening smaller than two fingerbreadths, and also had decreased neck mobility. After a consultation with otolaryngologists and anesthesiologists, we performed a preoperative tracheostomy and left upper lobectomy with mediastinal lymph node dissection. He suffered from Grade II arrhythmia, however, he recovered well without major airway complications.

The operation-related factors are summarized in Table 3. No surgery-related mortalities occurred. Nine patients (23 %) developed postoperative complications. The postoperative complications are summarized in Table 4. Two patients developed a pyothorax that required surgical intervention under general anesthesia. One patient had glossoptosis in the early postoperative period on the day of surgery that resulted in hypoxic ischemic

Table 3 Operation-related factors

Intraoperative factors	No. of patients
Difficult airway	8 (21 %)
Size of tumor	
Mean \pm SD	26 \pm 10
Range	8–50
No. of tumors	
Solitary	32 (82 %)
Multiple	7 (18 %)
Approach	
VATS	11 (28 %)
Open	28 (72 %)
Type of resection	
Lobectomy	27 (69 %)
Segmentectomy	8 (21 %)
Wide wedge resection	4 (10 %)
Lymph node dissection	
None	4 (10 %)
Hilar	17 (44 %)
Hilar and mediastinal	18 (46 %)
Length of operation (min)	
Median	220
Range	72–450
Blood loss (g)	
Median	195
Range	15–1360

VATS video-assisted thoracoscopic surgery

Table 4 Postoperative complications classified according to the Clavien–Dindo classification

Complications	No. of patients	
	Grade I, II	Grade III, IV
Prolonged air leak	3	0
Pyothorax	0	2
Airway obstruction	0	1
Arrhythmia	2	0
Wound infection	0	1
RNP	1	0
Total		9*

RNP recurrent nerve palsy

* One patient had two complications

encephalopathy due to difficult airway management caused by decreased neck mobility. The results of the univariate analysis are shown in Table 5. A low BMI (<18.5), a history of malignancy besides HNSCC and COPD were each significantly associated with the development of postoperative complications. Both the patients who suffered from a pyothorax had COPD.

Based on the pathological examinations and the combination of clinical factors, 15 patients (38 %) were diagnosed with pulmonary metastases from HNSCC, while 24 patients (62 %) were diagnosed with primary lung cancer. The histological type of the primary lung cancer was adenocarcinoma in nine patients, squamous cell carcinoma in 14 patients and pleomorphic carcinoma in one patient. The pathological stage of the primary lung cancer was IA in 12 patients, IB in nine patients and IIB in three patients. The 5-year survival rate of all patients was 80 %, that of the patients with pulmonary metastases from HNSCC was 70 %, and that of the patients with primary lung cancer was 86 % (Fig. 1). Postoperative chemotherapy did not influence the survival ($p = 0.13$). The treatment of the primary HNSCC (including/not including surgery) also did not influence the survival ($p = 0.33$).

Discussion

In the present study, we analyzed the outcomes of surgery for pulmonary malignancies in patients with a clinical history of HNSCC. Patients with a history of HNSCC occasionally show poor general conditions associated with smoking and the treatment used for the primary HNSCC. HNSCC is associated with a high likelihood of developing secondary primary malignancies due to the effects of tobacco and alcohol, i.e. esophageal and lung cancer [10].

Table 5 Results of the univariate analysis

Variable	Postoperative complications + (n = 9)	Postoperative complications – (n = 30)	P value
Age (<65 years/≥65 years)	7/2	15/15	N.S.
Smoking status (current/ex, never)	1/8	3/27	N.S.
Body Mass Index (<18.5/≥18.5)	5/4	3/27	0.003
Malignancy besides HNSCC (yes/no)	5/4	6/24	0.038
COPD (yes/no)	5/4	2/28	<0.001
Hypothyroidism (yes/no)	3/6	3/27	N.S.
Coronary artery disease (yes/no)	2/7	2/28	N.S.
Hypertension (yes/no)	4/5	5/25	N.S.
Diabetes mellitus (yes/no)	0/9	3/27	N.S.
Chronic liver disease (yes/no)	0/9	2/28	N.S.
Chronic kidney disease (yes/no)	0/9	1/29	N.S.
Treatment of primary HNSCC (including/not including surgery)	4/5	15/15	N.S.
Tracheostoma (yes/no)	0/9	2/28	N.S.
Time interval between treatment for primary HNSCC and pulmonary resection (<24 months/≥24 months)	5/4	15/15	N.S.
Approach (VATS/open)	3/6	8/22	N.S.
Type of resection (lobectomy/sublobar resection)	7/2	20/10	N.S.
Lymph node dissection (mediastinal/hilar or none)	5/4	13/17	N.S.

It has been reported that patients with a history of HNSCC are frequently malnourished. Radiation-induced fibrosis and surgical defects caused by the treatment of primary HNSCC are both reported to be followed by excessive weight loss and malnutrition [11, 12]. It has also been reported that patients with a history of HNSCC have relatively higher incidences of comorbidities such as hypertension or COPD [13]. In agreement with these reports, the patients in the present study were all heavy smokers, had relatively low body mass indices and showed high incidences of a history of malignancy besides HNSCC and comorbidities such as COPD.

In the present study, the patients with a history of HNSCC were more likely to have difficulties associated with airway management. Because all eight patients with difficult airways had previously undergone radiotherapy, it is speculated that the decreased neck mobility due to radiotherapy is associated with the development of a difficult airway. In addition, anatomical changes of the airway due to surgery for primary HNSCC, such as reconstruction of the tongue, also affect airway management. We experienced one difficult case that had glossoptosis in the early postoperative period on the day of the operation that resulted in hypoxic ischemic encephalopathy. After the experience with this case, we proactively consider preoperative tracheostomy, and one patient who underwent a planned tracheostomy recovered well postoperatively

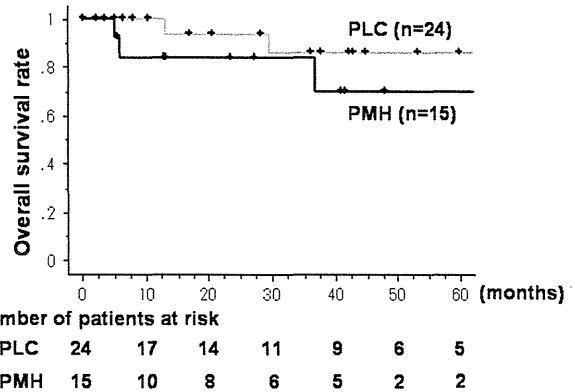


Fig. 1 The survival rate of patients after the resection of pulmonary metastasis from head and neck cancer and primary lung cancer. The 5-year survival rate of the patients with pulmonary metastases from head and neck cancer was 70 %, and that of the patients with primary lung cancer was 86 %. *PLC* primary lung cancer, *PMH* pulmonary metastases from head and neck cancer

without major airway complications. The airway management of patients with a history of HNSCC should be carefully undertaken via a multidisciplinary approach involving otolaryngologists, anesthesiologists and thoracic surgeons, since postoperative complications following pulmonary resection can be related to upper airway dysfunction. We believe that use of preoperative tracheostomy

is an optional strategy to prevent such postoperative complications in high-risk patients.

In the present study, a low BMI (<18.5), a history of malignancy besides HNSCC and the presence of COPD were each significantly associated with the development of postoperative complications. However, because of the small number of patients, definitive conclusions regarding the factors affecting complications cannot be drawn. A low BMI and the presence of COPD were previously reported to be risk factors for prolonged air leakage after pulmonary resection [14, 15]. In 11 patients with a history of malignancy besides HNSCC, eight had a history of esophageal cancer. The treatment for esophageal cancer (surgery, definitive chemo-radiotherapy) might cause a vulnerability of the visceral pleura and intrathoracic adhesions, which might contribute to the development of postoperative complications. We believe that the most important points that should be noted in the perioperative management of pulmonary resection in patients with a history of HNSCC are as follows: (1) preoperative assessment of the nutritional status is mandatory, and nutritional support should be given to patients with malnutrition; (2) careful attention to prevent air leakage should be provided during surgery.

It is often difficult to preoperatively distinguish pulmonary metastases from HNSCC and a second primary lung cancer. In the present study, a preoperative pathological diagnosis of the malignancy was confirmed preoperatively in 18 patients, and four of these patients were diagnosed to have adenocarcinoma, i.e. primary lung cancer. Except for these four patients, it was difficult to distinguish between pulmonary metastases from HNSCC and primary lung cancer preoperatively. Moreover, distinguishing pulmonary metastases from HNSCC and primary lung squamous cell carcinoma based on morphology alone is quite difficult. In addition to the morphological resemblance and degree of differentiation, the stage of the primary HNSCC (a higher stage might imply metastasis), the time interval between the treatment for primary HNSCC and detection of pulmonary nodule(s) (a shorter time interval might imply metastasis) and the number of pulmonary nodules (the presence of multiple nodules might imply metastasis) were taken into account when determining the diagnosis of HNSCC vs. primary lung squamous cell carcinoma.

Distinguishing between pulmonary metastases from HNSCC and metastasis from esophageal cancer is also difficult. In the eight patients who had a previous history of esophageal cancer (squamous cell carcinoma), the histological type of the pulmonary lesions was squamous cell carcinoma in six patients and adenocarcinoma in two patients. Of these six patients with squamous cell carcinoma, four were diagnosed to have pulmonary metastases from HNSCC and two patients were diagnosed with

primary lung cancer in the present study after carefully considering the clinical factors, such as the stages of the esophageal cancer and the primary HNSCC, and the disease-free intervals of these diseases. However, the possibility that these pulmonary lesions were metastases from esophageal cancer cannot be completely ruled out.

The present study demonstrated that pulmonary resection for pulmonary malignancies in patients with a history of HNSCC provides favorable long-term outcomes. In the present study, the 5-year survival rate of patients with pulmonary metastases from HNSCC (70 %) was better than the reported 5-year survival rate of patients who underwent pulmonary metastasectomy for HNSCC (21–59 %) [2, 16, 17]. The patient selection and period of the study might have influenced the outcome, because more recent studies have taken advantage of more accurate imaging modalities and new chemotherapy regimens. On the other hand, the use of surgery for primary lung cancer in patients with a history of HNSCC also provided a favorable outcome, with a 5-year survival rate of 86 %. This favorable outcome could be attributed to the relatively early detection of lung nodules, i.e. the nodules were detected during the follow-up for primary HNSCC. Because of the favorable outcomes in both patients with pulmonary metastases from HNSCC and in those with primary lung cancer, aggressive surgical management should be considered for treating pulmonary malignancies in patients with a history of HNSCC as long as the patient status is preserved.

This study had some limitations. First, the analysis was of patients treated over a decade, with changing radiological and therapeutic modalities. In particular, the outcome of surgery for pulmonary metastases was largely affected by the assessment of extrapulmonary metastasis. Second, the follow-up period was relatively short (median 38 months). Third, the difficulty in distinguishing between pulmonary metastases from HNSCC and primary lung cancer might also have affected the outcomes. Finally, because this study included a variety of postoperative complications with a wide range of severity in only nine patients, it is difficult to draw definitive conclusions regarding the risk factors associated with postoperative complications.

Conclusions

The airway management of patients with a history of HNSCC should be carefully undertaken. However, because favorable outcomes can be achieved with both surgical resection of pulmonary metastases from HNSCC and surgical resection of second primary lung cancers, aggressive surgical management should be considered for the

treatment of pulmonary malignancies in patients with a previous history of HNSCC.

Conflict of interest Ryu Kanzaki and co-authors have no conflicts of interest to declare.

References

- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999;49(33–64):1.
- Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G, Hummel M, Ruttinger D, Zilbauer A, et al. Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2915–26.
- Papac RJ. Distant metastases from head and neck cancer. *Cancer.* 1984;53:342–5.
- Shaha AR, Hoover EL, Mitrani M, Marti JR, Krespi YP. Synchronicity, multicentricity, and metachronicity of head and neck cancer. *Head Neck Surg.* 1988;10:225–8.
- Shapshay SM, Hong WK, Fried MP, Sismanis A, Vaughan CW, Strong MS. Simultaneous carcinomas of the esophagus and upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1980;88:373–7.
- Committee for the Third Edition of the COPD Guidelines of The Japanese Respiratory Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of COPD, 3rd ed. Tokyo: The Japanese Respiratory Society; 2009. p. 32.
- WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004;363:157–63.
- Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia.* 1984;39:1105–11.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240: 205–13.
- Licciardello JT, Spitz MR, Hong WK. Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:467–76.
- Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14:199–212.
- Chasen MR, Bhargava R. A descriptive review of the factors contributing to nutritional compromise in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 2009;17:1345–51.
- Yung KC, Piccirillo JF. The incidence and impact of comorbidity diagnosed after the onset of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134:1045–9.
- Bille A, Borasio P, Gisabella M, Errico L, Lausi P, Lisi E, et al. Air leaks following pulmonary resection for malignancy: risk factors, qualitative and quantitative analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 13:11–5.
- Rivera C, Bernard A, Falcoz PE, Thomas P, Schmidt A, Benard S. Characterization and prediction of prolonged air leak after pulmonary resection: a nationwide study setting up the index of prolonged air leak. *Ann Thorac Surg.* 92:1062–8; discussion 1068.
- Chen F, Sonobe M, Sato K, Fujinaga T, Shoji T, Sakai H, et al. Pulmonary resection for metastatic head and neck cancer. *World J Surg.* 2008;32:1657–62.
- Finley RK 3rd, Verazin GT, Driscoll DL, Blumenson LE, Takita H, Bakamjian V, et al. Results of surgical resection of pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg.* 1992;164:594–8.

転移性肺腫瘍

metastatic lung tumor

中野孝司 兵庫医科大学教授・内科学呼吸器 RCU 科

病態生理

転移性肺腫瘍は原発巣から腫瘍細胞が遊離し、血行性、リンパ行性、経気道性に肺に到達して転移巣を形成したものである。血行性転移が最も多い。転移過程でみられる末梢循環腫瘍細胞 (circulating tumor cell) の検出は、“liquid biopsy”とも称され、バイオマーカーとして臨床応用されている。ガス交換のため効率的に血液が肺循環し、栄養血管の気管支動脈は肺泡レベルで肺静脈に還流している。

肺は血行性転移が起こりやすい臓器である。多くは肺動脈を介して転移し、末梢肺野に単発または多発性の転移巣を形成する。気管支動脈を介した転移は、頻度は低いが支配領域の気管支壁に転移巣を形成する。リンパ行性転移は、原発巣が胸腔外の場合は、縦隔リンパ節に転移した腫瘍細胞が逆行性に肺内に進展する。広範な縦隔リンパ節転移ではリンパがうっ滞し、肺内のリンパ系を逆行性に広がる。リンパ行性転移の頻度が高いのは乳癌であり、そのほかに胃癌、膵癌がある。血行性に転移した肺野の結節からは腫瘍細胞がリンパ系に順行性に進展する。経気道性転移は細気管支肺胞上皮癌に認められる転移形態である。

きわめてまれに良性腫瘍が肺に転移することがある。画像所見は悪性腫瘍と同じであるが、非常に緩慢な発育であり、経年変化はわずかである。良性腫瘍なので全身状態は良好に維持される。代表的な原発腫瘍は子宮筋腫である (benign metastasizing leiomyoma)。

転移性肺腫瘍の典型画像は、単発あるいは多発性の辺縁明瞭な円形結節影である。通常は大小不同の多発円形影が両側に認められ、甲状腺癌ではびまん性小粒状影を特徴とする。非典型的な所見としては、絨毛癌や血管肉腫などの肺転移にみられる結節周囲のすりガラス陰影がある。また、腎癌や乳癌などでは気管支動脈を介して気管支内転移することがあり、中枢発生肺癌に類似した無気肺、閉塞性肺炎などの所見を呈する。空洞はまれではなく4%に認められ、石灰化陰影は骨肉腫や軟骨肉腫の転移で認められる。癌性リンパ管症を伴うと、小葉間隔壁の肥厚を反映する Kerley's B line や気管支血管束の肥厚を呈する。

転移巣が小さいと無症状であるが、腫瘍の増大につれて呼吸困難、咳嗽などの症状がでる。臨床診断は癌に関する病歴と特徴的な画像所見で可能である。確定診断には末梢結節にはCTガイド下生検を行い、気管支との接点があると思われる結節には気管支鏡検査を行う。FDG-PETは全身臓器の情報が得られ、転移性肺腫瘍の有用な検査である。

治療方針

転移性肺腫瘍は原発腫瘍の悪性度、化学療法の感受性、転移部位によって治療方針が決まる。治療は原発臓器の進行癌に対する治療戦略の延長線上にあり、各々の標準的化学療法が治療の基本である。肉眼的完全切除が可能な転移性肺腫瘍は、一定の条件が揃えば外科治療を実施するが術後には全身化学療法を追加する。

A 薬物療法

原発腫瘍の標準的化学療法を全身状態に応じて実施する。

B 外科療法

転移性肺腫瘍の外科治療は一定の条件が揃えば適応がある (pulmonary metastasectomy)。基本的な術式は胸腔鏡下肺部分切除である。臓側胸膜側の腫瘍の確認は容易であるが、中枢側の場合は定型的肺葉切除または区域切除を選択しなければならない場合がある。外科適応は、肉眼的完全切除が可能で、耐術能があり、原発巣が良好にコントロールされていることが必要である。CEA 低値の大腸癌の孤在性肺転移が最もよい適応である。エビデンスの少ない領域であり、現在、英国で比較試験が行われている。ほかには腎癌、骨・軟部肉腫、胚細胞腫、乳癌などに行われる。また、術後補助化学療法を追加する。

C 放射線療法

転移性肺腫瘍に対する根治照射の適応はない。腫瘍による気道狭窄には対症的に照射するが、照射不可能な場合は気道ステントを留置する。

D 緩和療法

一般的な緩和医療を行う。悪性胸水を伴う場合は胸膜癒着術を実施し、呼吸不全に対しては在宅酸素療法を行う。

患者説明のポイント

・転移性肺腫瘍の治療には原発腫瘍の情報が必要であり、不明確な場合には原発巣の精査を進める必要がある。

Ⅲ. 中皮腫の治療

はじめに

中皮腫は胸膜、腹膜、心膜、およびきわめてまれに腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜に発生する難治性悪性腫瘍である。胸膜発生が最も多く悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma ; MPM) と呼ばれるが、すべての胸膜を腫瘍化するように発育するため、びまん性 MPM ということもある。まれに限局性の発育を示すことがある (限局性 MPM)。治療に関しては、限局性 MPM には完全切除と化学療法を行うことに異論はないが、びまん性 MPM に対する外科治療を含む治療法には議論が多い。外科治療が本当に有効なのかどうか、どのような術式を選択するのか、放射線治療は有効かなどである。

本項ではこれらの論点を踏まえ、びまん性 MPM の治療について概説する。

1. 外科治療法—胸膜肺全摘術と胸膜切除/肺剥皮術

MPM に対する外科治療の目的は、肉眼的完全切除 (macroscopic complete resection ; MCR) を得ることであり、化学療法と術後の放射線治療を組み合わせる trimodal therapy の一環として実施する。欧米では、腫瘍性に肥厚した臓側胸膜を剥皮して肺の再膨張を図り、同時に胸腔内治療の効果を高めることを目的として腫瘍減量術 (debulking surgery) を実施することがあるが、日本で行われることはほとんどない。

MPM の外科治療法には、胸膜・肺・横隔膜・心

膜を一塊として切除する拡大術式である胸膜肺全摘術 (extrapleural pneumonectomy ; EPP) と、患側肺を温存させる縮小術式である胸膜切除/肺剥皮術 (pleurectomy/decortication ; P/D) の2つがある。P/D には、可及的な胸膜腫瘍の切除から、MCR を目指して横隔膜切除までを行うものまでを含み、個々の呼吸器外科医がもつ P/D に対する認識が異なる場合がある。従来、subtotal parietal pleurectomy, radical decortication, cytoreductive P/D など、いろいろな表現の術式名が使われてきたが、IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) と IMIG (International Mesothelioma Interest Group) は、統一用語を用いることを2011年に提案している (表1)¹⁾。extended (または radical) P/D (広範胸膜切除/肺剥皮術) は MCR を目指して横隔膜切除±心膜切除を併せて行うものであり、これらを追加しない場合を P/D と表現することになっている。lung-sparing radical pleurectomy は extended P/D (e-P/D) と同義であり、診断目的の胸膜切除や胸膜腫瘍の部分切除は partial pleurectomy である。

2. 集学的治療の必要性

切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残のない R0 切除を行うことが固形癌に対する外科治療ではきわめて重要であるが、MPM に対する外科治療の根治性は、臨床早期例に対する拡大術式の EPP であっても解剖学的に R0 を得ることは難しく、術後の局所再発の頻度は高い。EPP も患側肺を温存させる P/D も壁側胸膜切除は内胸筋膜で実施するが、この内胸筋膜は中

れを凌駕する化学療法はない。best supportive care (BSC) を対照とした第Ⅲ相試験で、CDDP+マイトマイシン C (MMC) +ビンブラスチン併用療法が検討されたが、生存期間中央値に有意差が出なかった。これは PEM を含まない化学療法のため、もとより抗中皮腫活性が弱かったことが理由として考えられる。CDDP+PEM と BSC の比較試験は実際には実行不可能であるが、CDDP+PEM は CDDP 単剤治療よりも生存期間中央値の延長と肺機能・疼痛の改善が得られることが示されているので、BSC と CDDP 単剤とに差がないと仮定しても、BSC よりも CDDP+PEM 治療で生存期間中央値の延長が示されることは予想される。

実地臨床では、CDDP に替えてカルボプラチン (CBDCA) を用いて治療を行ったほうがよい患者を診る機会は少なくない。無作為化試験ではないが、CDDP+PEM と CBDCA+PEM の比較では、奏効率 (26.3% vs 21.7%)、1 年生存率 (63.1% vs 64.0%)、無進行期間中央値 (7ヵ月 vs 6.9ヵ月) はほぼ同等である。初回化学療法に、CBDCA を CDDP に替えて使っても同等の効果は期待できる。

2003 年以前は MPM に対する標準的的化学療法はなく、88 治療アームのメタアナリシスの結果は、奏効率に限れば、併用療法では CDDP+ドキシソルビシンが、単剤では CDDP が最も active であった。2003 年以前の MPM の key drug であったゲムシタピン (GEM) は、PEM と相乗作用を示すことが認められ、PEM+GEM 併用療法が検討されたが、CDDP+PEM を凌駕するものではなかった。

単剤よりも CDDP との併用が奏効率・生存期間ともに優れていると考えられているが、CDDP+GEM、CDDP+イリノテカン、CDDP+ビノレルピン (VNR) の奏効率はおおむね 25~30% である。白金製剤を含む三剤併用が二剤併用よりも良好との根拠はない。

PEM は複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害するが、従来、葉酸拮抗薬は中皮腫化学療法にはよく用いられ、メトトレキサート (MTX) の単剤高用量投与で比較的良好な成績が得られていた。しかし、大量 MTX 療法は胸・腹水貯留をきたす中皮腫に安全に実施することは難しく、わが国では普及しなかった。MTX 誘導体の開発過程で PEM が登場し、良好な抗中皮腫活性が明らかになり、中皮腫化学療法の key drug としての位置を確かなものにしていく。

2) trimodal therapy の化学療法

現在の trimodal therapy で行う化学療法は CDDP+PEM であり、PEM 上市前は CDDP+GEM で行われていた。化学療法には、術前に実施するのか術後にするのかという問題がある。比較試験はないが、術前に実施されることが多い。Weder らの 2009 年の集計では、EPP 後に化学療法±放射線治療を実施した場合、前方視的研究 3 件と後方視的研究 7 件の臨床試験での治療関連死は 3.8~11.8%、全生存期間は 9.3~35ヵ月である。一方、術前化学療法に続く EPP+放射線治療の場合、前方視的研究 5 件と後方視的研究 2 件の臨床試験での治療関連死は 0~6.7%、全生存期間は 22~59ヵ月である。単純に比較すると、術前化学療法での成績が良好である。最近の MPM の前方視的臨床試験での CDDP+PEM による術前化学療法の完遂率は 83~95% であり、術前化学療法+EPP 後の放射線治療の完遂率は 41~65% である。

3) ベメトレキセド既治療例に対する二次治療

PEM 既治療の MPM に対する GEM+VNR は、奏効率 10%、生存期間中央値 10.9ヵ月であり、GEM+オキサリプラチンはそれぞれ 6.9%、6.1ヵ月である。MPM では血清・胸水中の血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) のレベルが高く、予後と逆相関するが、CDDP+GEM±ベバシズマブの無作為化比較試験では血管新生阻害薬の有効性が示されなかった。また、血小板由来増殖因子 (PDGF) と VEGF を同時に抑制するスニチニブの奏効率は 10%、パタラニブは 11% であり、芳しい成績は得られていない。一方、amatuximab (抗メソテリン・キメラ型抗体) は第 I 相試験を終了し、CDDP (75mg/m², day 1) + PEM (500mg/m², day 1) + amatuximab (5mg/kg, day 1, 8) による多施設第 II 相試験の結果、奏効率 39%、無増悪生存期間 6.1ヵ月であったことが報告され (ASCO, 2012)、今後の展開が期待される。

6. 放射線治療

MPM に対する根治的放射線治療の照射野は広く、肺・肝・心などの主要臓器が影響を受けるため、根治目的での放射線治療を単独で行うべきではなく、集学的治療の一環として実施する。外科治療による MCR 達成後は、局所再発の制御が最大の課題となり、Flores の EPP 219 例、P/D 133 例の集計では、

初発再発部位はEPPの33%、P/Dの65%が局所である。通常の3D照射法(50~54 Gy/25~30 fractions)の局所再発率は0~10%と報告されている一方で、80%以上が再発するとの報告もある。リンパ節転移陽性例(N1/N2)では、EPPでの生存期間中央値18.1ヵ月に対して、EPP後に放射線治療を加えると29.1ヵ月に延び、またCDDP+PEMの術前化学療法の効果がSDまたはPDの場合も、術後放射線治療を追加することにより生存期間中央値が16.8ヵ月から28.4ヵ月に延長している。MPMの術後放射線治療の有効性に関する評価に関して、CDDP+PEMによる術前化学療法に続くEPP±術後放射線治療の第Ⅱ相無作為化比較試験が欧州で実施されたが、MARS study以降はEPPを行う件数が減り、替わってP/D件数が増えるようになり、症例登録が進まず中止された。

trimodal therapyの術後放射線治療は、現在は通常の3D照射に代わって強度変調放射線治療(IMRT)が検討されている。M.D. Anderson Cancer CenterでのEPP後の86例のIMRTの成績をGomezらが報告しており⁵⁾、5例(6%)にGrade 5の肺毒性がみられたが、2年目の局所コントロール率は71%と良好であったことを明らかにした。EPP+IMRT後の主たる再発は遠隔転移(59%)であり、局所再発は14/86例(16%)であったが、この14例の局所再発のうち、8例に高線量照射を行った部位に多発性の再発が認められたため、現在の照射量ではMPMの腫瘍発育を十分コントロールできていないとの指摘がある。

ESTS/ERS (European Society of Thoracic Surgeons/European Respiratory Society)の2010年のガイドラインは、肺を温存した状態での根治的放射線治療は禁忌としているが、Memorial Sloan KetteringのRosenzweigらはP/D後の20例を含む36例にIMRTを実施し、急性肺毒性での死亡が1例にみられたが、患側肺を温存した状態でも根治的放射線治療が可能であることを報告している。

的であった。新たな放射線照射技術や抗中皮腫活性を有する薬剤が登場し、組織型などの条件がそろえば従来よりも長期の生存を得られるようになっている。しかしながら、MPMは完治させることがきわめて難しい悪性腫瘍であり、ほとんどが致死的な経過をたどる厳しい現状がある。数ヵ月で急速に発育するMPMがある一方で、比較的長期間安定し、生存期間の長い症例がある。予後不良因子には、①非上皮型、②男性、③進行臨床病期、④PS不良、⑤血小板増多、⑥白血球増多、⑦VEGF高値が知られているが、これらの予後不良因子の少ない切除可能MPMに対しては、積極的に治療を進めると生存期間の延長が期待できる。拡大術式のEPPには、術後照射による局所コントロールへの期待が大きい。一方、肺が温存される縮小術式のP/Dに関しては、安全に術後放射線治療を行い得る照射法の開発、またはそれに代わる胸腔内治療法の開発が望まれる。

(中野孝司, 寺田貴普)

文 献

- 1) Rice D, Rusch V, Pass H, et al : Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma : a consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol* 6 : 1304-1312, 2011
- 2) Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al : Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma : 2012 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 137 : 647-667, 2013
- 3) Balduyck B, Trousse D, Nakas A, et al : Therapeutic surgery for nonepithelioid malignant pleural mesothelioma : is it really worthwhile? *Ann Thorac Surg* 89 : 907-911, 2010
- 4) Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al : Extrapleural pneumonectomy versus no extrapleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma : clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 12 : 763-772, 2011
- 5) Gomez DR, Hong DS, Allen PK, et al : Patterns of failure, toxicity, and survival after extrapleural pneumonectomy and hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 8 : 238-245, 2013

おわりに

従来のMPMの治療成績は早期例であっても悲観

表1 | 悪性胸膜中皮腫に対する術式名と内容 (IASLC/IMIG)

術式名	内容
胸膜肺全摘術 extrapleural pneumonectomy (EPP)	壁側胸膜, 臓側胸膜・肺, 心膜, 横隔膜が一塊となって切除される 心膜・横隔膜に浸潤がない場合は腫瘍が遺残しない
広範(根治的)胸膜切除/肺剝皮術 extended (or radical) pleurectomy/decortications (P/D)	壁側胸膜・臓側胸膜切除によりすべての肉眼的腫瘍が切除され, 横隔膜切除±心膜切除を追加する (radical P/D より extended P/D の表現が望ましい)
胸膜切除/肺剝皮術 pleurectomy/decortications (P/D)	壁側胸膜・臓側胸膜切除によりすべての肉眼的な腫瘍が切除される 横隔膜・心膜は追加切除しない
部分的胸膜切除術 partial pleurectomy	診断的または緩和的に壁側胸膜または臓側胸膜が部分的に切除される 肉眼的に腫瘍は遺残する

(文献1より引用)

皮細胞下層の脂肪織の外側に存在し, 切除後は腔側に遺残する. したがって, 早期のMPMに対するEPPであってもR0切除が困難になる. きわめて早期のMPMと病理診断する最も確実な根拠は, 中皮細胞下層の間質または脂肪組織への腫瘍浸潤の証明である. これは反応性中皮細胞増生 (reactive mesothelial hyperplasia) との鑑別上重要な所見である (IMIG 中皮腫病理診断ガイドライン²⁾). したがって, 良悪の判断が難しいきわめて早期のMPMでも, 腫瘍細胞は完全に切除されずに内胸筋膜とともに胸腔側に遺残する可能性が高い. これが理由の1つである. もう1つの理由は, 壁側胸膜に存在するリンパ管開口 (stoma) の存在である. stomaは生理的な胸水ドレナージの主役であり, 中皮下層のリンパ管と交通しているが, 胸水中に浮遊している中皮腫細胞は stoma から速やかに中皮下層のリンパ管に流入する. したがって, MCRが得られても切除術の根治性はR1 (顕微鏡的に腫瘍が遺残) となる.

早期MPMを含め, 切除可能なMPMの治療には, 外科治療でMCRを得る single modal therapyのみでは不完全であり, 全身化学療法と放射線治療による局所コントロールを併用することが必要となる.

3. trimodal therapy (化学療法+外科治療+放射線治療)の患者適格基準

日本で実施された多施設での, シスプラチン (CDDP) + ペメトレキセド (PEM) による術前化学療法に続く EPP + 術後放射線治療の feasibility study では, ①完全切除可能な T0-3・N0-2・M0 (表2), ②前治療歴がない, ③PS (ECOG) 0~1, ④術後予

測一秒量 1,000mL以上を適格基準にしている. 病学的な確定診断, インフォームドコンセントを得ること, 腫瘍臓器機能が保たれていることは通常のとおりであるが, 欧米の trimodal therapy の前方視的研究の基準もほぼこれと同じである.

MPMの上皮型, 二相型, 肉腫型の3組織亜型のうち, 肉腫型の治療成績は最も悪く, Balduyckらの報告³⁾では, 外科治療を受けた312例の生存期間中央値は, それぞれ15.3ヵ月, 10.1ヵ月, 5.0ヵ月である. 上皮型では臨床病期, 外科治療の根治度, 術前・術後化学療法が有意な予後因子であるが, 肉腫型では病期のみが多変量解析で有意に関係し, 外科治療の根治度は予後に影響を与えていない³⁾. したがって, 侵襲的な外科治療法の適応から肉腫型を外すこともある.

4. 術式の選択—胸膜肺全摘術か胸膜切除/肺剝皮術か

胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除するEPPのMCR率はP/Dよりも良好であり, 術後の放射線治療が実施しやすい利点がある. 一方, 侵襲的な拡大術式であるため, 術後合併症が多く, 治療関連死は0~12%であり, 日本でのEPPを含む trimodal therapy の feasibility study では9.5%であった. このようなリスクを伴う外科治療がはたしてMPMに対して有効なのかどうか, 今まで科学的に明らかにされていない. 2011年のMARS study (Mesothelioma and Radical Surgery feasibility study)⁴⁾は, EPPによる外科治療と外科治療を行わない化学療法単独治療の無作為化比較試験を目指して行われたが, データ解釈と外科治療の質に問題があった (治療関連死15.8%). 期待に反して科学的な臨床試験

表2 | 悪性胸膜中皮腫の TNM 分類 (IMIG 分類)

<p>T 因子—原発腫瘍 TX：原発腫瘍の評価が不可能 T0：原発腫瘍を認めない T1：腫瘍が同側胸膜に限局し，臓側胸膜腫瘍の有無で亜分類する T1a：腫瘍が壁側胸膜に限局し，臓側胸膜に腫瘍を認めない T1b：壁側胸膜に腫瘍があり，臓側胸膜にも散在性腫瘍を認める T2：同側胸膜（壁側および臓側）に腫瘍があり，以下のいずれかが認められる ・臓側胸膜を満たす連続性腫瘍進展（葉間胸膜を含む） ・横隔膜筋層浸潤 ・臓側胸膜下肺実質浸潤 T3：局所進行状態であるが切除可能なもので，すべての同側胸膜に腫瘍が進展し，以下のいずれかが認められるもの ・胸内筋膜浸潤 ・縦隔脂肪組織浸潤 ・完全に切除可能な壁側軟部組織の孤在性進展腫瘍巣 ・心膜の非貫通性浸潤 T4：切除不能局所進行状態であり，すべての同側胸膜に腫瘍が進展し，以下のいずれかが認められるもの ・胸壁へのびまん性浸潤または胸壁の多発性腫瘍巣（肋骨破壊の有無は問わない） ・経横隔膜的腹腔浸潤 ・対側胸膜への直接浸潤 ・縦隔臓器浸潤 ・脊椎浸潤 ・心膜腔内への浸潤または臓側心膜浸潤（心嚢液貯留の有無は問わない）</p>	<p>N 因子—所属リンパ節 NX：所属リンパ節の評価が不可能 N0：所属リンパ節に転移がない N1：同側気管支肺または同側肺門リンパ節に転移がある N2：気管分岐部，同側縦隔，または同側内胸リンパ節に転移がある N3：対側縦隔，対側内胸，同側または対側鎖骨上のリンパ節に転移がある</p> <p>M 因子—遠隔転移 M0：遠隔転移を認めない M1：遠隔転移を認める</p> <p>IMIG 臨床病期分類</p> <table border="1"> <tr> <td>Stage IA</td> <td>T1a</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>IB</td> <td>T1b</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Stage II</td> <td>T2</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Stage III</td> <td>anyT3</td> <td>N0-3</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>T1-2</td> <td>N1-2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Stage IV</td> <td>anyT</td> <td>N3</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>anyT</td> <td>anyN</td> <td>M1</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>anyN</td> <td>M0</td> </tr> </table>	Stage IA	T1a	N0	M0	IB	T1b	N0	M0	Stage II	T2	N0	M0	Stage III	anyT3	N0-3	M0	T1-2	N1-2	M0	Stage IV	anyT	N3	M0	anyT	anyN	M1	T4	anyN	M0
Stage IA	T1a	N0	M0																											
IB	T1b	N0	M0																											
Stage II	T2	N0	M0																											
Stage III	anyT3	N0-3	M0																											
	T1-2	N1-2	M0																											
Stage IV	anyT	N3	M0																											
	anyT	anyN	M1																											
	T4	anyN	M0																											

としては問題を含んでいた MARS study であるが，その結論は，EPP は明らかに non-surgery の化学療法に劣り，侵襲的な EPP を行うメリットはないというものであった。

患側肺を温存させる P/D は，EPP に比して術後合併症，治療関連死が少ない反面（4%），MCR 率は劣り，術後の放射線治療が難しい。ところが，両術式の後方視的検討では，P/D の成績のほうが EPP よりも良好であり，Lang-Lazdunski らの 2012 年の前方視的試験でも，比較試験ではないが，P/D の生存期間中央値，2 年・5 年生存率はともに成績がよい。MARS study に前後して，P/D 対 EPP の議論がさかんに行われるようになってきた。

IASLC の集計（2012 年，Rusch ら）では，外科治療が実施された 1,708 例（EPP 1,225 例，P/D 479 例，その他の術式 4 例）のうち，I 期では EPP 実施例の生存期間中央値が 40 ヶ月に対して，P/D 実施例は 23 ヶ月であり，EPP の成績が良好である。T2 以上に進行すると P/D では MCR が不可能になり，EPP が必要になるが，II 期以降には術式の違いによる生存期間中央値に差はみられていない。したがって，IASLC の集計結果からは，少なくとも II 期以上には P/D を含む集学的治療を実施することの妥当性がある。

T1N0M0 の早期 MPM にも P/D は適応があり，MCR を得ることは可能である。日本では P/D の経験数が少なく議論が進まないが，腫瘍が壁側胸膜のみに限局する T1a であっても，欧米の呼吸器外科医は肉眼的に正常な臓側胸膜の剥皮は十分に可能であるという意見がほとんどである。治療関連死は EPP よりも少なく，生存期間中央値は EPP と同等または EPP より長いという後方視的な検討結果が続いて明らかにされている現状から，P/D を含む治療法の前方視的試験での確認と成績向上に向けた P/D 後の局所コントロールの方策の検討が重要である。現在，日本では CDDP+PEM による術前化学療法に続く P/D+術後 PEM 単剤化学療法の feasibility study が行われている。また英国では，e-P/D の役割を明らかにするため，CDDP+PEM±e-P/D の比較試験（MARS2）が行われている。

5. 化学療法

1) 一次化学療法

CDDP+PEM と CDDP 単剤投与の第Ⅲ相比較試験の成績が 2003 年に明らかにされて以来，CDDP+PEM が MPM に対する標準的初回化学療法に位置づけられている。その後 10 年が経過しているが，こ

胸膜中皮腫およびその他の胸膜疾患

なかのたかし くりばやしこうぞう おおつきたいいちろう
 中野孝司, 栗林康造, 大搦泰一郎

兵庫医科大学 呼吸器内科

POINT

- 米国の胸膜中皮腫ガイドラインには、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドラインがあり、毎年改定されている (現行2014年版)¹⁾。
- IMIG (International Mesothelioma Interest Group) は、2009年に中皮腫病理診断ガイドラインを示し、2013年に改訂している²⁾。日本肺癌学会は2014年に「中皮腫病理診断手引き」をホームページに掲載している。
- 豪州は2013年に詳細なガイドラインを示している³⁾。European Respiratory Society (ERS) と European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) は2010年に⁴⁾、British Thoracic Society は2007年にガイドラインを呈示しているが、改訂されていない。

ガイドラインの現況

悪性胸膜中皮腫 (MPM) は、世界的な急増傾向がみられる予後不良の悪性腫瘍であるが、患者数が少ないため、治療に関する十分なエビデンスは得られていない。したがって、推奨グレードのほとんどは、C1 (十分な科学的根拠がないが行うことを考慮してもよい。有効性が期待できる) と C2 (十分な科学的根拠がないので推奨ができない。有効性が期待できない) となる。中皮腫は公的補助の対象疾患であり、病理診断が担保されると、労災または石綿健康被害救済法で救済される。公的補助には正確な中皮腫病理診断が必要となり、難解な病理像を示す MPM には診断基準の標準化が必要になる。これらを背景に日本肺癌学会では「中皮腫病理診断手引き」を呈示している。きわめて早期の MPM は、反応性中皮細胞増生との鑑別が困難であり、また、肉腫型 MPM の特殊亜型である線維形成型中皮腫は、良性の線維性胸膜炎と組織像が酷似する。外科治療に関しては、胸膜切除・肺剥皮術 (pleurectomy/decortication : P/D) は2010年の ERS/ESTS のガイドライン⁴⁾ では緩和的な治療法であった。その後、肉眼的完全切除 (MCR) をめざす外科治療法として認識され、胸膜肺全摘術 (extrapleural pneumonectomy : EPP) と同等、または、EPP より良好との後方視的研究報告がある。MPM に対する外科治療の有益性、術式選択に関する議論は多い。

【本稿のバックグラウンド】 本稿は、2013年の豪州のガイドライン、2014年のNCCNガイドライン、IMIG病理診断ガイドラインを参考にした。

どういう疾患・病態か

MPMは胸膜中皮細胞に発生するきわめて予後不良の腫瘍である。ほとんどがすべての胸膜を腫瘍化するように発育するため、“びまん性悪性胸膜中皮腫”ともよばれるが、稀に限局性の発育を示す。中皮腫は、胸膜以外に、腹膜、心膜、稀に精巣鞘膜に発生するが、胸膜発生がもっとも多い。良性限局型胸膜中皮腫または良性線維性胸膜中皮腫とよばれてきた胸膜腫瘍は、中皮細胞由来と考えられていたが、免疫染色性から中皮下層の間葉系細胞の由来であることが明らかになり、“孤在性胸膜線維性腫瘍”に名称を変えている。胸膜中皮腫といえば胸膜中皮細胞に発生する悪性の病態を指す。MPMはアスベスト曝露と密接に関連する職業性腫瘍であるが、一般環境での低濃度曝露でも発生が認められ、曝露から発症までの期間は約40年である。稀な腫瘍であったが、近年、急増傾向があり、わが国では1995年の500人から2012年には1,400人(男/女=1,128/272)に増えている。

治療に必要な検査と診断

■ 胸水細胞診

MPMのもっとも早期の確認しうる臨床所見は胸水であり、診断の第一歩は胸水細胞診である。胸水細胞診の陽性率は32~99%と報告により差が大きいが、反応性の中皮細胞増殖は偽陽性所見を呈することが多く、細胞診のみで診断すべきではなく、必ず組織診断を併せて行う必要がある。肉腫型は腫瘍組織から中皮腫細胞が胸水中に剥離することが少なく、肉腫型、線維形成型、lymphohistiocytoid MPMは細胞診が陽性になることは少ない。また、細胞診には、少なくとも100mL

の胸水を採取することが望ましい³⁾。

■ 胸腔鏡検査

適切な組織を確実にうる方法は胸腔鏡検査であり、T因子判定(T0~T1b)にも重要である。もっとも早期のMPMと判断する確実な根拠は、“中皮細胞下層の間質または脂肪組織への腫瘍細胞浸潤”の証明である。したがって生検は、脂肪組織・筋層を含め、深く十分な大きさのサンプルを複数個採取し、また、正常と異常と思われる胸膜の両方を採取することが勧められている。結節性胸膜肥厚に対してはCTガイド下生検での組織採取も可能である。

■ 病理診断と組織型

病理診断はHE所見と中皮腫陽性マーカーと中皮腫陰性マーカー(positive carcinoma marker)の免疫染色性をもとに判断する²⁾。前者にはカルレチニン、サイトケラチン5/6、WT-1、D2-40(podoplanin)、後者にはCEA、Ber-EP4、TTF-1、MOC-31、Leu-M1(CD-15)がある。日本肺癌学会の病理診断の手引きでは、サイトケラチン以外に2種の中皮腫陽性マーカーと2種の陰性マーカーを検討することを推奨している。

中皮腫は上皮型(60%)、肉腫型(10%)および両者の混在する二相型(30%)の組織型がある。肉腫型の予後は3組織型の中でもっとも悪い。肉腫型の特殊亜型である線維形成型中皮腫は良性の線維性胸膜炎と組織像が類似し、鑑別が問題となる。

■ 臨床病期と画像評価

1. TNM分類(IMIG分類) T因子と悪性胸膜中皮腫の発育経過

病期診断はIMIGのTNM分類に従って行う。MPMは壁側胸膜の顆粒状腫瘍で初発す

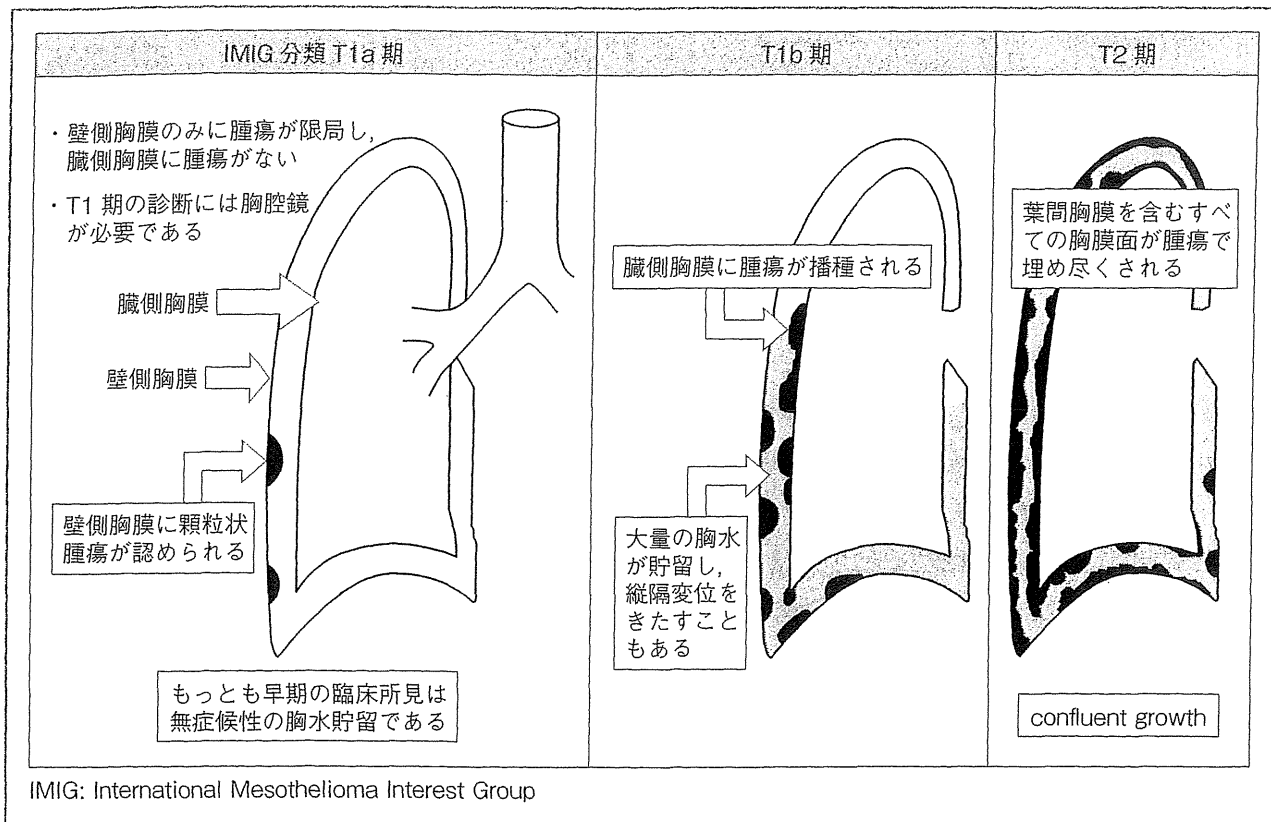


図1 胸膜中皮腫の発育経過 (IMIG分類 T₁~T₂)

る。もっとも早期には腫瘍は壁側胸膜のみに限局し、臓側胸膜に腫瘍が認められない (IMIG分類 T1a, 図1)。次に、臓側胸膜に播種巣が形成される (T1b)。その後、葉間胸膜を含むすべての胸膜を埋め尽くすように発育し (T2)、特徴的な画像を呈するようになる。同時に、横隔膜筋層浸潤 (T2) が始まり、肺実質 (T2) や内胸筋膜 (T3)、縦隔脂肪組織 (T4) に浸潤する。

2. 画像・縦隔鏡での評価

MPMの多くの情報がCT画像で得られる。豪州のガイドラインでは、MRIは胸壁や横隔膜浸潤の評価に有効とし、NCCNは診断時のオプション検査としている。また、FDG-PETは遠隔転移の評価、T3とT4の識別に有用である (推奨グレードA)。外科治療の適応評価には、N2に対する縦隔鏡の実施を推奨している。

3 バイオマーカーによる血清補助診断

可溶性メソテリン関連ペプチド (SMRP) は中皮細胞膜に結合したメソテリンの可溶化分子であり、N末端が megakaryocyte potentiating factor (MPF) となり、C末端の可溶性分子の一種が SMRP である。SMRP は特異度は高い反面、感度が低い (35~50%) ことが指摘されているが、治療効果の判定には有用である。豪州のガイドラインは、診断目的での SMRP のルーチンの測定は推奨していない。一方、NCCN のガイドラインはオプション検査である¹⁾。中皮腫陽性マーカーであるサイトケラチンの中間径フィラメントの可溶性フラグメントであるシフラは MPM で増加するが、40%の肺癌にも増加があり、特異性に欠ける。

治療の実際

■ 外科治療

1. 術式

以下の2つの術式がある。

a) 胸膜肺全摘術 (extrapleural pneumonectomy : EPP)

胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する侵襲的な拡大術式であり、治療関連死亡はわが国の feasibility study では9.5%である。術後の放射線治療 (RT) は可能であり、trimodality therapy の術式はEPPである。

b) 胸膜切除・肺剥皮術 (pleurectomy/decortication : P/D)

患側肺を温存させる縮小術式であり、治療関連死亡率はEPPのおおむね1/2である。P/Dには、可及的に腫瘍を切除する debulking P/D から、横隔膜切除±心膜切除を追加する extended P/D が含まれる。術後のRTは不可能であり、P/Dは化学療法との bimodality therapy となる。

2. 外科治療の有効性

EPPの有効性は科学的に証明されていない。MARS study (Mesothelioma and radical surgery feasibility study) が、EPPと化学療法単独治療との無作為化比較試験をめざして実施された。統計手法に問題があったにせよ、MARS studyの結論は、EPPに有益性はなく、化学療法単独治療に劣るという内容であった。多くの議論があるが、これに対するNCCNのガイドライン(2014年)の専門委員会は、「選択されたMPM患者(PS良好、併存症なし、臨床病期Ⅱ・Ⅲ期、上皮型、N2病変なし)にはEPPを推奨し、予後不良な組織型である肉腫型MPMには推奨しない」としている¹⁾。拡大術式のEPPは、術後合併症や治療関連死亡が feasibility study で許容されたとしても、無条件に容認しうる

範囲を超えている。豪州のガイドラインは、PS良好、上皮型、早期病期などの予後良好因子を有するMPMに限って外科治療を考慮すべきとしている(推奨グレードA)。各ガイドラインに共通しているのは、専門的な知識と経験を有する施設での外科治療の実施である。

3. 術式の選択—EPPかP/Dか

EPP vs P/Dの無作為化比較試験はなく、術式の選択に関して多くの議論がある。MCRの達成はEPPのほうがよいが、後方視的検討では、P/Dの成績が侵襲的なEPPよりも逆に良好である。P/Dの治療関連死はEPPより少なく、臨床病期Ⅱ期以上に両術式の生存期間には差がないというIASLCの集計結果から、少なくともⅡ期以上にはP/Dを含む集学的治療を実施することの妥当性がある。NCCNのガイドラインでは、手術可能な早期例にはP/Dを第一選択とすべきとしている¹⁾。2013年の豪州のガイドライン³⁾では、術式選択の推薦を避け、“extensive cytoreductive surgery”と表現し、両者を含めている。この差異は、ガイドラインのエビデンスレベルⅥ(専門家個人の意見)が原因である。EPPが不適またはEPPを希望しない場合にもP/Dを選択することがあり、また、肺の再膨張と胸水制御をめざして実施される場合がある。

4. Trimodality therapy (化学療法+外科治療+術後放射線治療)

早期病期の切除でMCRが得られても、MPMは解剖学的にR1切除となる。EPPとP/Dのいずれの術式を選択しても、腫瘍細胞は内胸筋膜とともに胸壁に遺残し、局所再発率はきわめて高い。外科治療のみの治療は不完全であり、化学療法と術後RTを併用することが必要となる。豪州のガイドラインでは、外科治療は集学的治療法の一部として行