喉頭癌に対する経口的切除術

富 藤 雅 之・荒 木 幸 仁・宇 野 光 祐
木 村 栄 子・塩 谷 彰 浩

Transoral Surgery for Laryngeal Cancer

Masayuki Tomifuji, Koji Araki, Kosuke Uno,
Eiko Kimura and Akihiro Shiotani

Treatment of laryngeal cancer mainly consists of radiation therapy, chemoradiotherapy and surgery. For organ preservation surgery, transoral surgery or open partial laryngectomy are the treatments of choice. Of these, transoral surgery is the least invasive, allowing for a direct approach to the lesions. In our institution, we practice two modalities for transoral surgery. Transoral laser microsurgery (TLM) is indicated for glottic cancer, which has a narrow working space. In contrast, transoral videolaryngoscopic surgery (TOVS) is indicated for supraglottic cancer, since the working space is relatively wide and the lesion can be visualized from various directions using a laryngeal endoscope. In glottic initial cases (Tis, T1-2 and 1 case of T3), the 5-year overall survival (OS), disease-specific survival (DSS), larynx preservation rate (LPR), local control rate (LCR) and laryngoesophageal dysfunction-free survival (LEDFS) were 90.3%, 95.7%, 95.1%, 78.5% and 75.2%, respectively. Good oncological results can be expected in Tis, T1-T2 glottic cancer; however, T1b cases are not a good indication for TLM because of the high incidence of glottic web formation. In radiorecurrent salvage TLM for rT1-rT2 lesion, the 5-year OS, DSS, LPR, LCR and LEDFS were 86.2%, 91.3%, 83.9%, 71.8% and 67.3%, respectively. Acceptable oncological results were obtained for rT1-rT2 lesions. A relatively large surgical margin is recommended in radiorecurrent cancer. In supraglottic cancer with T1-T3 lesions, the 5-year OS, DSS, LPR, LCR and LEDFS were 73.0%, 88.2%, 89.4%, 88.1% and 67.3%, respectively. A good organ preservation rate was achieved, and the swallowing function was preserved except for in one case. Considering the laryngeal cancer treatment guidelines, T1-T2 and rT1-rT2 lesions can be indicated for transoral surgery, and in experienced institutions, select T3 lesion can also be indicated for transoral surgery.

Keywords : laryngeal cancer, transoral surgery, minimally invasive surgery, laryngeal function preservation surgery

はじめに

喉頭癌は悪性腫瘍としては比較的治りやすい部類に入り、2016年に国立がん研究センターから発表された10年生存率初集計においても喉頭癌全症例の10年相対生存率は71.9%と比較的良好な生存率が示されている。本統計は1999年から2002年とやや古い時期のものであるが手術率については37.3%と比較的低い割合であり、従来より放射線治療radiation（以下RT）あるいは化学放射線治療chemoradiation（以下CRT）が行われる例が多いものと考えられる¹⁾。現在においても喉頭癌の治療は放射線治療を主体とした治療と手術を主体とした治療法に大別されるが、適応も重なることが多いため対象患者には各治療法の利点、欠点および当該施設における治療成績を含めて説明することが望ましいと考える。

喉頭癌に対する手術を主体とした治療法には経口的切

除、頸部外切開から行う喉頭部分切除術（垂直部分切除術、水平部分切除術）、喉頭重全摘手術（supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy or cricohyoidopexy）、喉頭全摘術などが代表的な術式として行われている。外科的治療の中では経口的切除術は病巣に直接的にアプローチして、病巣とその周囲組織のみを切除するという点で最も低侵襲であることは言うまでもないことであるが、腫瘍学的治療成績や機能的な面からその適応と限界について自験例および国内外のデータから考察していきたい。

喉頭癌治療における経口的手術の位置づけ

当院における声門癌、声門上癌に対する経口的手術の位置づけを表1に示す。声門癌は声門上癌に比して限局した病変が多く、また鉗子類の操作スペースも限られているため顕微鏡下のレーザー手術（Transoral Laser Microsurgery: TLM）²⁾を行い、比較的広範囲の視野と操作スペースが得

られる声門上部においては拡張型喉頭鏡と内視鏡を用いた手術 Transoral Videolaryngoscopic Surgery (TOVS)^{3,4)}を行っている。いずれも手術適応としてはTisからT1, T2が主体であり, T3症例には症例を限って適応となることがある。声門癌のT3例(傍声帯間隙浸潤例, 画像診断上甲状軟骨に接する症例)においても喉頭直達鏡下の触診で甲状軟骨との間に可動性がみられれば経口的に切除可能と判断しうるが, 術前より声帯固定をきたしているような症例においては輪状披裂関節を確実に切除する必要があるため外切開部切などの適応と考えている。声門上癌のT3例においては喉頭蓋前間隙, 輪状後部, 傍声帯間隙浸潤例が

症例によっては適応となりうるが, 舌骨や甲状軟骨浸潤例は適応外であり, 機能的な面も考えると喉頭蓋前間隙において舌骨に達しない程度の浸潤をきたした症例がよい適応と思われる。

声 門 癌

方法, 対象例

当院における声門癌に対するレーザー切除は2001年から2009年2月まではファイバー型のKTPレーザーを使用しており, 2009年3月以後はマイクロマニピュレーターで操作するCO₂レーザーを使用している。Steinerらの報

表1 当科における喉頭癌治療方針

声門癌		声門上癌	
Tis	TLM	Tis	TOVS
T1a	TLM or RT	T1	TOVS or RT
T1b	RT or TLM		
T2 表層	TLM or RT	T2	TOVS or RT/CRT
T2 深部	OPL or TLM or RT/CRT		
T3	OPL or CRT or (TLM) or TL	T3	CRT or (TOVS) or TL
T4	TL or (CRT)	T4	TL or (CRT)

CRT: chemoradiation, OPL: open partial laryngectomy, RT: radiation, TL: total laryngectomy, TLM: transoral laser microsurgery, TOVS: transoral videolaryngoscopic surgery,

表2 声門癌レーザー症例 2001-2016年 167例

男性	156例		
女性	11例		
KTPレーザー	54例		
CO ₂ レーザー	113例		
初回治療	140例	RT/CRT後サルベージ	27例
Tis	13		
T1a	83	rT1a	9
T1b	19	rT1b	5
T2	24	rT2	13
T3	1		
すべてN0症例			
ELS分類(分類可能な132例において)			
Type I	10	(8%)	
Type II	33	(25%)	
Type III	48	(36%)	
Type IV	11	(8%)	
Type V	19	(15%)	
Type VI	11	(8%)	

告したTLM⁵⁾では多分割切除が基本であるが、当院では腫瘍の一塊切除を基本としており、手術中に迅速病理診断を行い、必要に応じて追加切除を行う方針としている。本稿では2001年から2016年12月までにレーザー手術を施行した167例を解析の対象とした。対象例の内訳を表2に示すが、大多数を初回治療のT1a症例が占めており、次にT2症例が多い結果であった。放射線治療後のサルベージ手術はrT1, rT2に施行されていた。切除の範囲はEuropean Laryngological Society (ELS) 分類^{6, 7)}で評価しえた132例について分類したが、T1a症例が多いことから多くはType II (声帯靱帯までの切除)、Type III (声帯筋層での切除) といった比較的限局した切除例が占めていた。最も深部まで切除した症例としては傍声帯間隙浸潤を伴いT3と判断された症例に行ったType VI切除であるが、本症例は術前の喉頭ストロボスコープで若干声帯が揺れる

ような所見があり、甲状軟骨との明らかな癒着はないものと考えられたためTLMにて切除しえたものであるが、術後5年以上無再発生存が得られている。

治療成績

治療成績の評価として粗生存率 (overall survival: OS), 疾患特異的生存率 (disease specific survival: DSS), 喉頭温存率 (larynx preservation rate: LPR), 局所制御率 (local control rate: LCR), 2009年にLarynx Preservation Consensus Panel が設定したlaryngo-esophageal dysfunction-free survival: LEDFS⁸⁾ (死亡, 局所再発, 喉頭部分切除・全摘, 治療後2年時または以降の気管切開孔残存・経管栄養・胃瘻をすべてeventとする指標) で評価を行った。

声門癌初回治療例140例 (観察期間中央値61か月) の成績は5年OS 90.3%, DSS 95.7%, LPR 95.1%, LCR 78.5%,

図1 声門癌レーザー治療 (初回例) の成績 Tis-T2, 一部T3, n=140

図2 声門癌サルベージレーザー治療の成績 rT1-rT2, n=27

LEDFS 75.2%であった(図1). 90% 台の良好な生存率, 臓器温存率が得られていたが, 局所制御率については80%弱であり単回ではなく複数回のレーザー切除で喉頭温存が得られている症例が一定数存在するという結果であった. LEDFSについてはほぼLCRと同等であり, 単回での局所制御が得られていない症例があるため低下していたが, 嚥下障害による打ち切り例は見られなかった. 嚥下機能についてはType VI切除例で嚥下機能回復に日数を要した症例がみられたものの概ね2週間以内に経口摂取を回復しており, 嚥下障害が長期化した症例は声門癌に関してはみられなかった.

局所制御率についてさらにT分類別に検討してみたところ5年LCRはTis 84.6%, T1a 86.4%, T1b 51.3%, T2 69.3%であった. T1bの成績不良の原因としては医療機器や手術を行った時期も関係しており, 古い時代のKTPレーザーでは5年LCRが25% (n=8), CO₂レーザーでは71.5% (n=11)であった. 症例数が少ないため有意差までは見られなかったが(p=0.072), レーザー機器の更新(KTPレーザーの場合照射中にフィルタが掛かるため映像としては見づらくなるという欠点があった)および癌の表在性進展部位の診断力の向上(上皮下の微小血管網が透見できない部位も含めて切除する)により改善がみられたと思われる. T1b初回治療例については19例にレーザー治

療を行っていたが, 問題点としては声帯webの形成率が高い(16/19)ことが挙げられる. 声帯長の1/2以上のwebが11例にみられ, 1例に癒着切除とステント留置による追加治療が行われた. 声帯長の1/2以下のwebは5例にみられ, web形成しないものは3例であった. 左右の声帯を二期的にレーザー切除した症例もあったが, 結果的には声帯長1/2以下ではあるがwebを形成した. 前交連が残せるような連続しない両側声帯病変や僅かに前交連を超える程度までの切除であればwebを形成しにくいという結果であった.

次に声門癌RT/CRT後のサルベージTLMの成績について検討した. サルベージ症例27例(観察期間中央値60か月)の成績は5年OS 86.2%, DSS 91.3%, LPR 83.9%, LCR 71.8%, LEDFS 67.3%であった(図2). 初回治療例よりは若干成績が劣るものの, 再発例においても80%台の喉頭機能温存が達成できておりrT1, rT2症例までであればサルベージTLMの適応はあると考えられる. サルベージTLMにおける注意点としては腫瘍の進展範囲がわかりにくいこと, 粘膜表面というよりは粘膜下に再発がみられることも多いため十分に深く広めの切除範囲を取ったほうがよいということが挙げられる. 実際大部分の症例がELS分類としてはType IV~VIといった甲状軟骨膜に達するまでの切除が行われていた.

表3 声門上癌 TOVS症例 2004~2017年 27例

	T1	T2	T3
N0	9	6	2
N1	1	1	
N2		7	
N3		1

図3 声門上癌 TOVSの成績 T1-T3, N0-N3, n=27

声 門 上 癌

方法、対象例

2004年10月から2017年9月までにTOVSを施行した声門上癌経口的切除27例を解析の対象とした。TNM分類については表3に示す通りで全例M0症例であり、病期としてはStage I:II:III:IVは9:6:4:8であった。TOVSの方法についてはすでに報告⁹⁾しており詳細は割愛するが、近年ではmalleable deviceも用いて幅広い領域に対応が可能となっている。声門上癌は声門癌とは異なりリンパ節転移がみられる症例も多く、リンパ節転移陽性の症例に対しては基本的には同時、症例によっては二期的に頸部郭清術を施行している。深部断端陽性、頸部リンパ節転移(後発も含め)N2以上、節外浸潤が術後放射線治療の適応としており、7例に術後RT/CRT(4例/3例)が施行された。

治療成績

各種治療成績は観察期間中央値50か月で5年OS 73.0%, DSS 88.2%, LPR 89.4%, LCR 88.1%, LEDFS 67.3%であった(図3)。術後2～3年の間で他癌死(肺癌, 食道癌)がみられたためOSおよびLEDFSの低下を認めたが、原疾患についてはコントロール良好であり、喉頭温存率も良好であった。術後嚥下機能についてはFOSSによる評価¹⁰⁾(0～5の6段階評価)を治療後半年に行っており、FOSS 0～2が22例、嚥下に注意を要するFOSS 3が4例(14%)、急速な頸部再発のため評価不能が1例であった。FOSS 3が多くみられたのは喉頭蓋全切除例であったが、喉頭蓋全切除した8例中3例に嚥下障害がみられたものの食形態の工夫で経口摂取を維持できており、胃瘻増設を要した症例はなかった。気管切開については4例において周術期管理のために施行したが、長期的に閉鎖不能の例はなかった。

ガイドラインからみた喉頭癌に対する経口的切除の適応

本邦における治療指針である頭頸部癌診療ガイドライン2018年版¹¹⁾によるとTis病変は内視鏡切除・経口的切除の適応とされており、T1, T2, T3病変に対しては喉頭温存手術(内視鏡切除術, 経口的切除術, 喉頭部分切除時術, 喉頭亜全摘術を含む)の適応とされている。T1～T3における喉頭温存手術の使い分けについてはクリニカルクエスチョンにおいてT1, rT1に対しては主に経口的切除術, T2, rT2以上に対しては頸部外切開手術が想定されている。また音声に関しても経口的レーザー切除と放射線治療は同等であるという報告が多いとされている。

海外における喉頭癌治療のガイドラインとしてはAmerican society of clinical oncology (ASCO)による喉頭癌治療に関するガイドラインが2018年に更新されている¹²⁾。経口的切除術に関する記載もあり、以下に要約を列挙する。

・T1, T2病変に対しては手術または放射線治療で喉頭温

存を目指すべきである

・経口的切除術と放射線治療は同等の成績であるが、できるだけシンプルな治療を行うべきであり、広範囲のdysplasia病変、腫瘍の浸潤範囲がわかりにくく術後放射線治療を必要とするような症例はよい適応ではない

・治療選択において考慮すべき点として腫瘍体積、声帯可動性、前交連浸潤、リンパ節転移、年齢、職業、治療前の音声機能、嚥下機能、治療施設へのアクセスなどが挙げられている

・T3症例に関してはASCOガイドラインにおける推奨はないものの文献紹介¹³⁾はされている。122例の声門癌pT3病変に対するTLMの成績として5y OS 58.6%, recurrence free survival (RFS) 57.8%, DSS 84.1%, larynx preservation rate 83%が取り上げられており、T3病変に対するCCRT¹⁴⁾(5y OS 67%, DSS 79%, Laryngectomy free survival 62%)やSupracricoid resection¹⁵⁾(5y local control rate 91.4%, laryngeal preservation 89.8%)と同等と述べられている。

以下はASCOガイドラインとは別の内容になるが、さらに進行したT4a喉頭癌に対するTLMの成績がGöttingen universityから報告されている¹⁶⁾。術後(化学)放射線治療を39%の症例に施行しているが5y organ preservation rate 80%, LCR 67.2%, 5y OS 55.8%, Recurrence Free Survival 61.9%, DSS 71.8%の成績が得られており、喉頭全摘と同等の生存率で喉頭機能温存に寄与したとされている。

喉頭局所進行癌T3～T4症例に対するTLMと頸部外切開部分切除open partial laryngectomy (OPL)のメタ解析による比較試験¹⁷⁾も行われており、5年OSがTLM 69%に対してOPL 73% (p=0.518)、5年DFSがTLM 76%に対してOPL 83% (p=0.118)とOS, DFSともに有意差はないもののOPLのほうが少し成績は良い傾向にある。

これらの報告を考慮するとT3以上の症例に対するTLMは経験豊富な施設なら適応ともなりうるが、一般的には外切開部分切除による手術か他の治療法(化学放射線治療ないしは喉頭全摘術)を選択するのがよいと考える。

ま と め

喉頭癌に対する経口的切除の適応としてはT1, T2, (rT1～T2)病変が主体である。TisからT1a, T2がよい適応であるがT1b症例についてはwebの形成やそれに伴う音声障害が生じうるため適応は慎重に判断する必要がある。経験豊富な施設においては一部のT3症例も対象となり得るが、一般的には外科的治療の中では外切開部分切除術のほうが若干良い成績が得られている。

利益相反の該当する事項は無い。

参 考 文 献

- 1) https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2016/0120/press_release_20160120.pdf
- 2) Steiner W: Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 14 : 116-121, 1993
- 3) Shiotani A, Tomifuji M, Araki K et al : Video-laryngoscopic transoral en bloc resection of supraglottic and hypopharyngeal cancers using laparoscopic surgical instruments. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 119 : 225-232, 2010.
- 4) Tomifuji M, Araki K, Shiotani A et al : Transoral video-laryngoscopic surgery for oropharyngeal, hypopharyngeal, and supraglottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271 : 589-597, 2014.
- 5) Steiner W, Ambrosch P : Endoscopic laser surgery of the upper aerodigestive tract. Thieme, New York, 37-82, 2000.
- 6) Remacle M, Eckel HE, Antonelli A et al : Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257 : 227-231, 2000.
- 7) Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H et al : Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264 : 499-504, 2007.
- 8) Lefebvre JL, Ang KK : Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design : key issues and recommendations-a consensus panel summary. *Head Neck* 31 : 429-441, 2009.
- 9) 富藤雅之, 塩谷彰浩 : 咽喉頭癌に対する経口の切除 Transoral videolaryngoscopic surgery (TOVS). *喉頭* 30 : 73-78, 2018.
- 10) Salassa JR : A functional outcome swallowing scale for staging oropharyngeal dysphagia. *Dig Dis* 17 : 230-234, 1999.
- 11) 頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版, 日本頭頸部学会編 55-121, 金原出版, 東京, 2017.
- 12) Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS et al : Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer : American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 36 : 1143-1169, 2018.
- 13) Canis M, Martin A, Steiner W et al : Transoral laser microsurgery in treatment of pT2 and pT3 glottic laryngeal squamous cell carcinoma-results of 391 patients. *Head Neck* 36 : 859-866, 2014.
- 14) Fuller CD, Mohamed AS, Garden AS et al : Long-term outcomes after multidisciplinary management of T3 laryngeal squamous cell carcinomas : Improved functional outcomes and survival with modern therapeutic approaches. *Head Neck* 38 : 1739-1751, 2016.
- 15) Dufour X, Hans S, De Mones E et al : Local control after supracricoid partial laryngectomy for "advanced" endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130 : 1092-1099, 2004
- 16) Canis M, Ihler F, Steiner W et al : Organ preservation in T4a laryngeal cancer : is transoral laser microsurgery an option? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270 : 2719-2727, 2013.
- 17) Mannelli G, Lazio MS, Luparello P et al : Conservative treatment for advanced T3-T4 laryngeal cancer : meta-analysis of key oncological outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 275 : 27-38, 2018.

別刷請求先 〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2
防衛医科大学校耳鼻咽喉科学講座 富藤雅之