

術前、術後化学療法が有効で、完全奏効を得たstageⅢA肺腺癌の1例

佐藤亮太¹ 渡邊一孝¹ 菱山千祐¹ 西川圭一¹ 久木山清貴¹ 宮内善広²
 松原寛知² 奥脇英人² 大西洋³ 加藤良平⁴
 山梨大学医学部¹第2内科、²第2外科、³放射線科、⁴人体病理学

要旨：症例は59歳女性。2002年検診で左肺S3に結節影を指摘され、前医を受診したが診断が確定せず、通院を中断してしまった。2005年12月当院を受診し同部位に21mm大の結節影を認めた。精査にて肺腺癌、cT1N2M0 stageⅢAと診断された。2006年2月中旬からcisplatin(CDDP) + TS-1併用療法を2コース、その後、胸部放射線療法(70 Gy/35 fx)を施行した。CT、PETで再評価したところ原発巣は13mm大に縮小していたが残存し、リンパ節転移は確認できなくなったため2006年10月に手術を施行した。術式は左肺上葉切除術+ND2a、肺動脈形成術で完全切除された。病理所見では原発巣の中心部は線維化し周囲にviabilityのある腫瘍細胞を認めたが、リンパ節転移はなくpT1N0M0 stageⅠAだった。術後化学療法としてUFTを内服しているが、術後25ヵ月を経過し再発を認めていない。cN2 stageⅢA非小細胞肺癌は予後不良であるが、本症例では術前の化学放射線療法によりdown stageが得られ手術を施行、術後化学療法を行い完全奏効が得られている。

キーワード：cN2 stageⅢA非小細胞肺癌、集学的治療、化学放射線療法

はじめに

cN2 stageⅢA非小細胞肺癌に対する手術単独療法は、遠隔転移による再発が多く予後は不良である。そのため、術前、術後にさまざまな補助療法がおこなわれてきたが、どれも標準治療とはなっていない。今回、我々はcN2 stageⅢA肺腺癌に対して、化学放射線療法を施行しdown stageが得られたため手術、術後化学療法を追加し完全奏効が得られている1例を経験したので報告する。

症 例

症例：59歳、女性
 主訴：左肺結節影
 既往歴：なし
 家族歴：父に肝硬変、母に2型糖尿病
 喫煙歴：15本/日×38年(20歳～57歳)
 現病歴：2002年検診にて左肺S3に結節

影を指摘され前医を受診、FDG-PETで集積を認め肺癌が疑われたため、気管支鏡検査を施行したが診断が確定しなかった。胸腔鏡下手術を勧められたが、躊躇している間に受診を中断してしまった。2004年8月再び同部位に結節を認めた。気管支鏡検査で診断がつかず、再度放置した。2005年12月に当院を受診し、CTでは左肺S3に21mm大のノッチを有する結節を認め、気管支鏡検査TBLBにて肺腺癌と診断した。

入院時現症：身長155.7cm、体重61.0kg、
 血圧126/72mmHg、脈拍76回/分、整、
 体温36.8℃、貧血、黄疸なし。胸部聴診上、ラ音を聴取せず。心音は正常。表在リンパ節は触知しなかった。

血液検査所見(表1)：ALP 257 IU/l、
 LDH 234 IU/lと軽度上昇。腫瘍マーカーはCEA 5.5 ng/ml、NSE 8.38 ng/ml、CYFRA

表 1 血液検査所見

〈末梢血〉		〈生化学〉	
WBC 4420 /mm ³	TP 6.7 g/dl	Na 142 mEq/l	
(Neu 55%, Lym 34.8%, Mon 6.6%, Eos 2.5%, Bas 1.1%)	T-Bil 0.4 mg/dl	K 4.3 mEq/l	
RBC 415万 /mm ³	AST 21 IU/L	Cl 108 mEq/l	
Hgb 12.4 g/dl	ALT 13 IU/L	BUN 15.8 mg/dl	
Hct 39.9%	ALP 257 IU/L	CRE 0.71 mg/dl	
MCV 96.1 fl	γ-GTP 12 IU/L	UA 5.0 mg/dl	
MCH 28.9 pg	LDH 234 IU/L	CEA 5.5 ng/ml	
Plt 22.7万 /mm ³	CHE 344 IU/L	CYFRA 2.21 ng/ml	
	CRP 0.39 mg/dl	SCC 1.02 ng/ml	
		NSE 8.38 ng/ml	
		Pro GRP 23.0 pg/ml	

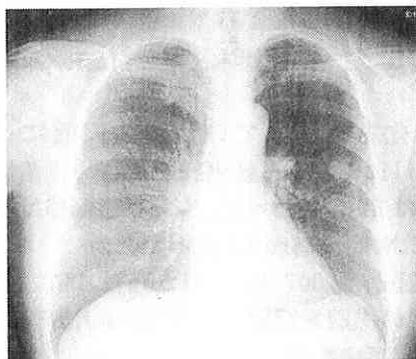


図 1 胸部単純X線
(当院初診時 2005年12月)



図 2 胸部CT
(当院初診時 2005年12月)

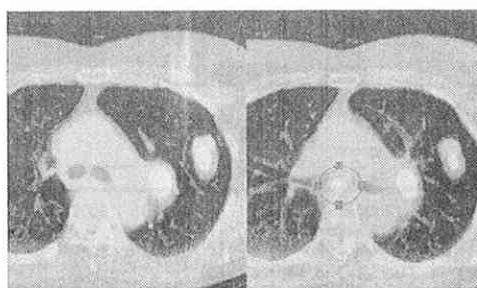


図 3 FDG-PET
(当院初診時 2006年1月)

2.21 ng/ml とそれぞれ軽度上昇していた。胸部単純 X 線所見 (図 1) : 左中肺野に 2 cm 大の結節を認めた。

胸部造影 CT 所見 (図 2) : 左肺 S3 に 21 mm 大のノッチを伴う不整形充実性結節を認めた。また、左上葉気管支間リンパ節 (#11) は 18 mm に腫大していた。気管分岐部 (#7)、大動脈下 (#5) には短径 5 mm 大のリンパ節を認めた。

PET 所見 (図 3) : 左肺 S3 の結節に一致し強い FDG 集積 (SUV max 早期相 : 6.11、後期相 : 8.55) を認めた。また、左 #11 リンパ節 (SUV max 早期相 : 8.68、後期相 : 9.87)、#7 リンパ節 (SUV max 早期相 : 4.02、後期相 : 5.35) に集積を認め転移と考えられた。

気管支鏡所見 : 左 B1+2 の入口部に粘膜の隆起を認めた。隆起部の生検では腫瘍性

病変は認めなかったが、肺野の結節に対する TBLB で腺癌と診断した。

経過 : 頭部 MRI、骨シンチグラフィーでは転移を認めず、cT1N2M0 stage IIIA であった。PET で #7 リンパ節に集積があり、N2 が強く疑われたため積極的な手術適応はないと考えた。PSO と全身状態良好であったため、化学放射線療法を行う方針となった。2006 年 2 月中旬から TS-1 120 mg/body (day1-21) + CDDP 60 mg/m² (day8) の化学療法を 2 コース、5 月中旬から 6 月下旬に胸部放射線療法 (70 Gy/35 fx) を施行した。8 月下旬から化学療法の 3 コース目を開始したが、骨髄抑制のため CDDP は投与できなかった。この時点で再評価を行い、CT で原発巣は 21 mm から 13 mm へと縮小、partial response (PR) であった (図 4)。

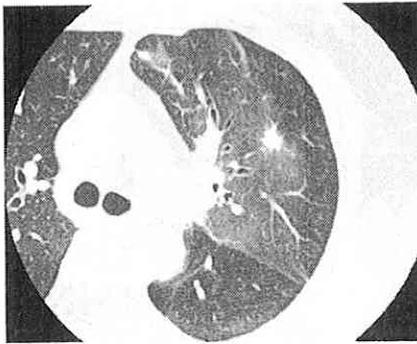


図4 胸部CT
(化学放射線療法後 2006年10月)

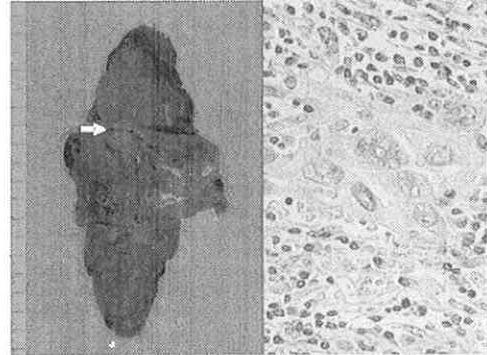
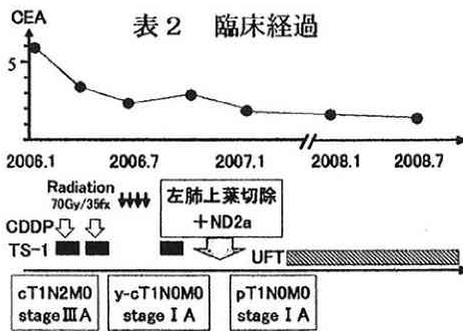


図5 左：切除標本、右：H&E×400



PETでは前回、集積を認めた左#11、#7リンパ節の集積は確認できなくなった。左肺S3の結節へのFDG集積(SUV max 早期相:1.85、後期相:2.04)は低下していた。リンパ節転移は認めないが、原発巣は残存していたため手術を施行する方針となった。

手術所見:10月18日に左肺上葉切除術+ND2a、肺動脈形成術を行った。左肺S3に2cm大の腫瘤があり、胸膜への浸潤は認めなかった。#5、#11リンパ節の腫大を認めた。#11リンパ節は肺動脈に強く癒着していたため、肺動脈形成術が必要であった。#7リンパ節は肉眼ではつきりせず切除しなかった。

病理所見(図5):原発巣は10×8mmで乳頭腺癌だった。中心部は炎症細胞浸潤、

線維化をきたしていたが、周囲にはviabilityのある腫瘍細胞を認め、治療効果はEflbであった。リンパ節転移はなくpT1N0M0 stage IAだった。

術後経過:2007年4月からはUFT 250mg/m²の内服を行い、術後25ヵ月が経過したが再発を認めていない。

考 察

cN2 stage IIIA 非小細胞肺癌では手術療法の予後は悪く、5年生存率は30%程度と報告されている^{1) 2)}。肺癌治療ガイドライン2005年版では「明らかなN2症例に対して手術単独治療を標準治療として行うよう勧めるだけの根拠は明確でない(グレードC)」³⁾と記載されており、N2症例に対して術前・術後補助療法、化学放射線療法が検討されてきた。

術前化学療法に関してはRothら⁴⁾、Rosellら⁵⁾の有効との報告があるが、その後に行われたDepierreら⁶⁾の大規模無作為比較試験では有効性は証明できなかった。本邦で行われた第III相試験でも症例集積が悪く途中で中止となったが、有効性は認められなかった⁷⁾。

術前化学放射線療法については、Albainら⁸⁾が396例のstage IIIA 非小細胞肺癌に対し、術前化学療法+放射線療

法 45 Gy+外科手術と化学療法+放射線療法 61 Gy の無作為比較試験を行っている。無再発生存率は手術群で良好であったが、治療関連死が手術群で 7.9%と放射線治療群 2.1%に比較し高率であった。5 年生存率に差は認めず、術前化学放射線療法も標準治療とはなっていない。化学放射線療法後の手術は創傷治癒が不良のため、合併症として気管支瘻などのリスクが高く、適応を慎重に判断する必要がある。

化学放射線療法については、手術不能な stage IIIA 非小細胞癌に対して、放射線療法単独に比べ生存率が良好であること⁹⁾、また化学療法単独に比べ長期生存率、局所制御が良好であること¹⁰⁾が多くの臨床試験で明らかになっている。

本症例では PET で #7 リンパ節に FDG 集積を認め、cN2 と判断した。明らかな N2 では術前補助療法および外科治療の意義は確立されておらず、化学放射線療法を行う方針となった。本症例で施行した CDDP+TS-1 併用療法は第 II 相試験¹¹⁾で、奏効率 47%と良好な成績を認めている。一般的に放射線療法については、逐次照射に比べ同時照射は有意な生存期間の延長が認められているが、TS-1 と同時照射の安全性が確認されていなかったため、本症例では 2 コース終了後に行われている。2007 年に Ohyanagi ら¹²⁾によって切除不能 III 期非小細胞癌に対する CDDP+TS-1+放射線療法 60 Gy の第 II 相試験が報告されており、奏効率は 85.7%と良好な結果であった。また、安全性についても容認できるもので、今後は同時照射も選択肢となり得る可能性がある。

化学放射線療法の効果は PR で、原発巣は 21 mm から 13 mm へと縮小、PET でも治療前に集積を認めていた #7、#11 リンパ節の集積が確認できなくなった。し

かし、原発巣では集積の残存を認め、complete response (CR) には至っていないとの判断で手術が追加された。本症例ではリンパ節の癒着のため肺動脈形成術が必要であったが、術後合併症はなく経過は良好であった。術後病理検査では切除したリンパ節にはいずれも転移は認めず、pT1N0M0 stage IA に down stage を認めた。原発巣については病理学的にも治療効果を認めたが、viable な腫瘍細胞も残存し原発巣のコントロールに手術が有効であったと考えられる。

術後化学療法については、完全切除できた stage IB、II、III 期で予後の改善が認められている¹³⁾¹⁴⁾。Stage IA でも腫瘍径が 2cm 以上では有効性が報告されている。本症例では術後 pT1N0M0 stage IA で腫瘍径も 2cm 未満であったが、治療前の病期が進行していたため術後化学療法を行った。プラチナベース併用化学療法は術前に施行されているため、UFT の内服を行った。

本症例は当初、根治的放射線療法との方針であったが、原発巣のみが残存し、手術の適応があると判断した。化学放射線療法後の手術の意義については確立されていないが、本症例のように手術が有効なケースもあり、さらなる検討が必要と考えられる。ただし、手術後に合併症が多いとの報告があり、適応について慎重な判断が求められる。

結 語

本症例は根治的放射線療法後の残存腫瘍に対して手術を施行、術後化学療法を追加し完全奏効が得られた。Down stage が得られた stage IIIA 非小細胞肺癌では、安全性を検討した上で外科的手術の追加も考慮されるべきと考えられた。

引用文献

- 1) Ichinose Y, Kato H, Koike T, et al. Overall survival and local recurrence of 406 completely resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer patients : questionnaire survey of the Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials. *Lung Cancer* 2001; 34: 29-36.
- 2) Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg* 1983; 198: 386-396.
- 3) 日本肺癌学会 (編) : EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2005年版, 東京: 金原出版; 2005 : 137-138.
- 4) Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-680.
- 5) Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-158.
- 6) Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and III a non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-253.
- 7) Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, et al. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 254-260.
- 8) Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs. CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC) : Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) [Abstract]. *J Clin Oncol* 2005; 23(Supple): 7014.
- 9) Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 723-729.
- 10) Kubota K, Furuse K, Kawahara M, et al. Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1547-1552.
- 11) Ichinose Y, Yoshimori K, Sakai H, et al. S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7860-7864.
- 12) Ohyanagi F, Yamamoto N, Horiike A, et al. Phase II study of TS-1 (S) plus cisplatin (P) with concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) [Abstract]. *J Clin Oncol* 2007; 25(Supple): 18070.
- 13) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350: 1713-1721.
- 14) The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-360.