

術前の放射線化学療法が奏功した肺腺癌の 1 例

A Case of Adenocarcinoma of the Lung Which Highly Responded to Neoadjuvant Chemoradiotherapy

石橋陽子¹・得地令郎¹・蒲池匡文¹・原田真雄¹・磯部 宏¹・岡安健至²

要旨：症例は 53 歳男性．健康診断で胸部異常影を指摘され当科へ紹介となった．肺腺癌 cT1N2M0, stage IIIA と診断し, #2 のリンパ節が bulky なため neoadjuvant therapy の施行を考慮した .40Gy/16fr の放射線療法と Cisplatin (25mg/m², day1, 8, 15)+ Docetaxel (20mg/m², day1, 8, 15) の化学療法の同時併用療法を施行し, 治療後の CT では原発巣は癒痕のみとなり, #2 のリンパ節も 32×28mm から 20×10mm まで縮小した．治療効果は PR 相当と判定し, 放射線化学療法後の手術療法(右上葉切除+縦隔郭清術(ND2a))を施行した．摘出標本の病理組織学的所見では癌細胞は認めず pT0N0 であり, 放射線化学療法の効果は CR 相当であった．術前の放射線化学療法により CR が得られた進行肺腺癌の一例を経験し, 集学的治療に向けてその有効性が示唆された．

〔肺癌 41 (1) 65~68, 2001, JJLC 41 : 65~68, 2001〕

Key words : Lung cancer, Non-small cell lung cancer (NSCLC), Neoadjuvant therapy, Chemoradiotherapy, Combined modality therapy.

はじめに

非小細胞肺癌の臨床病期 IIIA で N2 の症例における外科切除単独の予後は不良である．そのため, このような症例に対して集学的治療の必要性が認識されるようになってきている．

今回我々は, 術前の放射線化学療法により癌細胞が完全に消失した肺腺癌の一切除例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：53 歳, 男性．

主 訴：胸部異常影精査．

現病歴：平成 11 年 5 月の健康診断にて, 胸部単純写真上, 右上縦隔の腫大を指摘され近医を受診した．右肺尖にも径 1.0cm 大の腫瘤を認め, CEA86.6 と上昇していたため, 肺腺癌の疑いで平成 11 年 7 月 16 日に当科紹介入院となった．

既往歴：47 歳時, 狭心症．

家族歴：特記すべき事なし．

生活歴：タバコ；40 本/日(21~31 歳), アルコール；ビール 350ml/日．

Fig. 1. Chest X-ray shows enlargement of the right upper mediastinum.



入院時現症：PS 0 .身長 164.4cm, 体重 66.8kg .表在リンパ節触知せず．胸部聴診上異常なし．

入院時検査所見：末梢血, 生化学に異常所見なし．腫瘍マ - カ - では CEA が 82.6ng/ml と上昇していた．

胸部 X-P 所見 (Fig. 1) : 右上縦隔の腫大を認めた．

胸部 CT 所見 (Fig. 2A, B) : 右 S²a に径 20×18mm 大の境界明瞭で内部不均一な spicula を伴う腫瘤影を認めた．

1 . 国立札幌病院呼吸器科

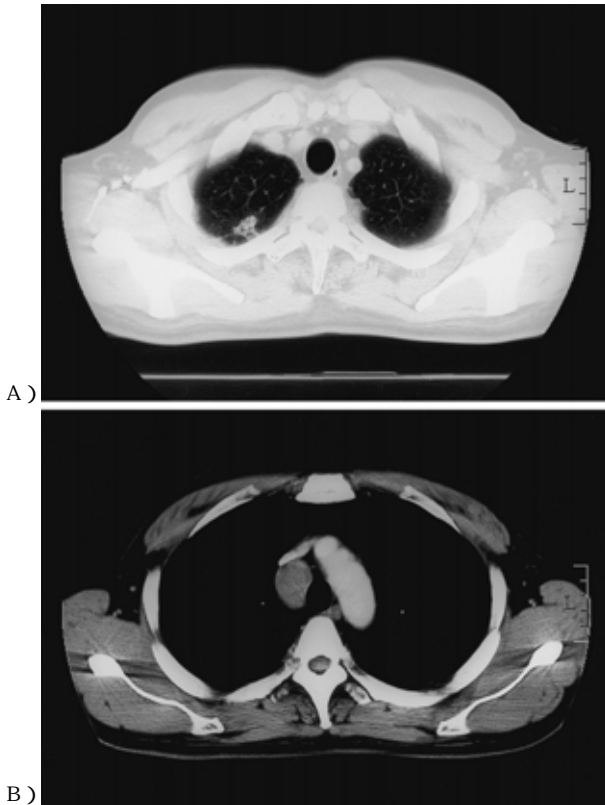
2 . 恵佑会札幌病院呼吸器外科

別刷請求先：磯部 宏 国立札幌病院呼吸器科

〒003-0804 札幌市白石区菊水 4 条 2 丁目

TEL : 011-811-9111

Fig. 2. A) Chest CT scan shows a well-defined tumor with spicula in the right S2a.
B) Chest CT scan shows a mass measuring 32 × 28mm in size, corresponding to right #2 and #3 lymph nodes of the mediastinum.



右#2~3リンパ節が32×28mm, 右#12が20×22mmに腫大していた。

気管支鏡所見: 可視範囲異常なし。右B²aからの擦過細胞診はClass I。#2リンパ節からの吸引細胞診よりClass V, adenocarcinomaと診断した(Fig. 3)。

腹部CT所見: 異常なし。

脳MRI所見: 転移性脳腫瘍を示唆する異常所見なし。

骨シンチ所見: 転移性骨腫瘍を示唆する異常集積なし。

以上の検査所見より原発性肺癌(cT1N2M0, stage IIIA)と診断した。外科的切除を考えたが, #2のリンパ節がbulkyなためneoadjuvant therapyを考えた。当科では, 遠隔転移のない局所進展の非小細胞肺癌は, 化学療法と放射線療法の併用療法を第一選択の治療と考えており, 8月6日から9月2日まで原発巣と縦隔, 肺門へ40Gy/16frの放射線療法と8月4, 11, 18日にCisplatin 43mg (25 mg/m²)+ Docetaxel 34mg (20mg/m²)の化学療法を施行した。手術治療を考慮し, 放射線治療は40Gyにて一時中止した。治療による副作用としてはgrade 2の白血球減少が出現し1週間後回復した。

治療後CEAは15.0ng/mlまで低下した。CT(Fig. 4A,

Fig. 3. Papanicolaou staining of the transbronchial aspiration specimen shows adenocarcinoma of the lymph node.

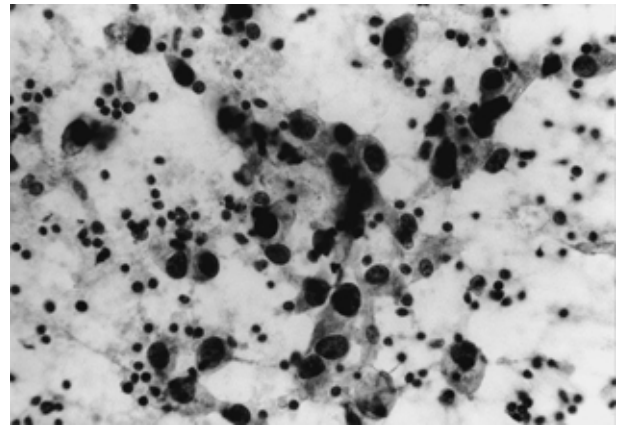
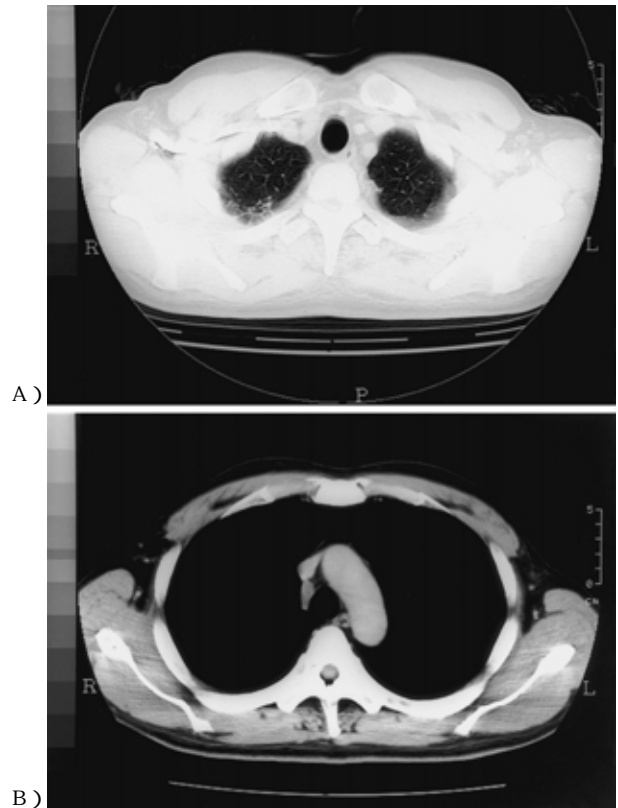


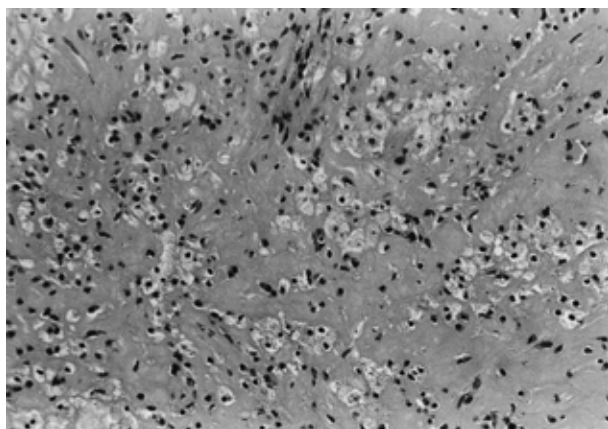
Fig. 4. Chest CT scan shows only scar in the primary lesion and reduced #2 lymph node after chemoradiotherapy.



B)では, 原発巣は癒痕のみとなり, #2のリンパ節も32×28mmから20×10mmまで縮小した。治療効果はPR相当と判定し, 放射線化学療法後の手術療法(右上葉切除+縦隔郭清術(ND2a))を9月24日に施行した。

摘出標本の病理組織学的所見(Fig. 5)では癌細胞は認めずpT0N0であり, 放射線化学療法の効果はCR相当であった。術後CEAは0.8ng/mlと正常範囲内となった。

Fig. 5. Microscopic findings of the resected specimen show no tumor tissue.



術後に、術前と同一の化学療法を 2 コース施行し、現在外来経過観察中であるが、1 年間の経過中 CEA の上昇や画像上の再発は認めていない。

考 察

非小細胞肺癌の臨床病期 IIIA の 5 年生存率は 20% と報告されているが、IIIA 期の中でも N2 と診断された症例に対する外科切除単独の 5 年生存率は 5~10% と不良である。そのため近年、このような症例に対し、集学的治療の必要性が認識されるようになってきている^{1)~3)}。

そのような中で、術前化学療法が検討されるようになり、今までに第 II 相試験として数多く行われてきた。これらは全体に良好な成績が得られており、さらにその有効性を評価するための無作為比較試験もいくつか行われ報告されている^{4)~7)}。Pass ら⁴⁾の試験では、症例数が少なく有意差は得られなかったものの、MST は化療群で良い傾向であった。続く Roth ら⁵⁾、および Rosell ら⁶⁾の報告ではいずれも、術前化療群で有意に MST が良好との結果であった。一方、1997 年に ASCO で報告された Elias ら⁷⁾の試験では、有意差は得られていない。さらに、これらの比較試験は、いずれも症例数が少ないことやすべての症例で縦隔鏡を施行していないこと、また手術単独の成績が悪すぎることなどの問題点も指摘されている。しかしながら、これらの試験のうち有意差が得られていないものについても、術前化療群で良い傾向があることや、今までの多くの第 II 相試験の結果と併せて考えると、全体としては有効性を示唆するものであり、術前化学療法は一つの選択肢として確立されつつある。

また術前化学療法に放射線療法を加えた治療についてもいくつかの報告で有効性が示されている。Choi ら⁸⁾は術前に Cisplatin + Vinblastine + Fluorouracil を 2 コースと 1.5Gy × 2/日、総量 42Gy 多分割放射線療法を同時併用

し、その成績は down stage を 67% に認め、MST、2 年、5 年生存率はそれぞれ 25 カ月、66%、37% と報告している。Eberhardt ら⁹⁾は術前に Cisplatin + Etoposide を 2 コース行い、3 コース目に同じ化学療法と 45Gy 多分割放射線療法とを同時に施行し、MST、4 生率はそれぞれ 20 カ月、31% と良好な成績であった。今後、比較第 III 相試験による確認が必要であるが、第 II 相試験の結果は全体に良好と考えられる。当科でも放射線化学療法の症例が増えてきているが、Cisplatin + Docetaxel と放射線療法の同時併用は耐用性も良く、効果も良好である。本症例でも治療が奏効し CR が得られ、今までの報告と同様、術前放射線化学療法の有効性を示唆するものであった。

一方、術後の化学療法については現時点ではその有効性に関する一定の見解は得られていない。1986 年の Holmes らの報告¹⁰⁾、1988 年の Lad らの報告¹¹⁾では、いずれも化療群で再発までの期間を有意に延長することを示したが、生存期間については有意差は得られていない。また、わが国でもいくつか無作為比較試験が行われているが、1993 年の JCOG の報告¹²⁾では、無病期間、生存期間とも有意差は得られていない。一方、有効とする報告もみられ、1995 年に Non-small cell Lung Cancer Collaborative Group が行ったメタアナリシス¹³⁾では、術後補助化学療法に関して、Cisplatin をベースとした 8 つの試験のメタアナリシスにおいて、化療群が 2 生率で 3%、5 生率で 5% の向上が得られるとしている。またわが国では 1996 年の西日本肺癌術後補助療法研究会において UFT の術後長期投与が導入されその有効性が証明されている¹⁴⁾。しかしながら最近では、1997 年の IASLC の consensus report¹⁵⁾において、化学療法はできるだけ早期に行うのが望ましく術後化学療法については見直すべきであるとの指摘もあり、今後検討しなければならない課題が多いのが現状である。

当科では、最近の新規抗癌剤の有効性を考え N2 症例では術後化学療法を追加して行っているが、特に本症例のような術前の化学療法が奏効した例では同一内容による術後化学療法により長期生存も期待できるのではないかと考えている。

最近の新規抗癌剤の登場もあり、進行非小細胞肺癌における治療効果の改善が期待されており、今後ますます集学的治療の試みが進められると思う。術前あるいは術後の治療に関する大規模な比較試験が必要であることは言うまでもないが、我が国ですぐにそれを実行することは現時点では困難と思われる。従って、本症例のような neoadjuvant therapy の症例を増やしていく中で、術前に有効性を確認できた化学療法をさらに術後にも施行して長期予後改善に結びつくかどうか検討することによって、より効果的な治療法を探求していくことが現時点では望まれる方法と考える。

文 献

- 1) 杉浦孝彦, 樋田豊明, 吉田公秀: 特集/癌集学的治療の進歩 非小細胞肺癌. 癌の臨床 45: 875-881, 1999.
- 2) 根来俊一: 特集/主要臓器進行癌治療 最近の論点 I 進行非小細胞肺癌の治療. 癌と化学療法 25: 1671-1679, 1998.
- 3) 一瀬幸人: IIIA 期非小細胞肺癌に対する化学療法を主体とした induction therapy. 呼吸 16: 599-603, 1997.
- 4) Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, et al: Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. Ann Thorac Surg 53: 992-998, 1992.
- 5) 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 86: 673-680, 1994.
- 6) 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 330: 153-158, 1994.
- 7) Elias A, Herndon J, Kumar P: A phase III comparison of "best local regional therapy" with or without chemotherapy (CT) for stage IIIA T1 ~ 3 N2 non-small-cell lung cancer: preliminary results. Proc Am Soc Clin Oncol 16: 1611, 1997.
- 8) Choi N, Carey R, Daly W, et al: Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 15: 712-722, 1997.
- 9) Eberhardt W, Wilke H, Stamatidis G, et al: Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. J Clin Oncol 16: 622-634, 1998.
- 10) Holmes EC, Gail MH: Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large-cell undifferentiated carcinoma: J Clin Oncol 4: 710-715, 1986.
- 11) Lad T, Rubinstein L, Sadeghi A, Lung Cancer Study Group: The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell lung cancer: J Clin Oncol 6: 9-17, 1988.
- 12) Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, et al: Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer: J Thorac Cardiovasc Surg 106: 703-708, 1993.
- 13) Non-small cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials: Br Med J 311: 899-909, 1995.
- 14) Wada H, Hitomi S, Teramatsu T, et al: Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer: J Clin Oncol 14: 1048-1054, 1996.
- 15) David HJ: Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: Lung Cancer 17 Suppl. 1: S103-S110, 1997.

(原稿受付 2000年4月7日/採択 2000年11月10日)

A Case of Adenocarcinoma of the Lung Which Highly Responded to Neoadjuvant Chemoradiotherapy

Yoko Ishibashi¹, Yoshio Tokuchi¹, Masafumi Kamachi¹, Masao Harada¹, Hiroshi Isobe¹ and Kenji Okayasu²

1 . Department of Pulmonary Disease, National Sapporo Hospital

2 . Department of Respiratory Surgery, Keiyukai Sapporo Hospital

Background : Since the prognosis of patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer is poor, investigation of combined modality therapy is necessary.

Case : The patient was a 53-year-old man. He was admitted because of an abnormal shadow on his chest X-ray film. He received a diagnosis of adenocarcinoma of the lung, T1N2M0, stage IIIA. Because of the bulky lymph node, neoadjuvant chemotherapy was performed. After chemotherapy (Cisplatin 25 mg/m², day 1, 8, 15+Docetaxel 20 mg/m², day 1, 8, 15) with concurrent radiotherapy (40 Gy/16fr), #2 lymph node was reduced and primary lesion was detected only as a scar. After chemoradiotherapy right upper lobectomy with regional lymph node dissection (ND2a) was performed. Microscopic findings of the resected specimen showed no tumor tissue.

Conclusion : We describe our experience with an advanced non-small cell lung cancer which achieved complete response after chemoradiotherapy. This result indicates that neoadjuvant chemoradiotherapy before surgical resection might be useful.

[JJLC 41 : 65 ~ 68, 2001]