

REVIEW ARTICLE

胸膜中皮腫に対する集学的治療に向けて

田中文啓<sup>1</sup>・橋本昌樹<sup>1</sup>・多久和輝尚<sup>1</sup>・松本成司<sup>1</sup>・近藤展行<sup>1</sup>・奥村好邦<sup>1</sup>・村上亜紀<sup>2</sup>・山田秀哉<sup>2</sup>・田村邦宣<sup>2</sup>・飯田慎一郎<sup>2</sup>・栗林康造<sup>2</sup>・三宅光富<sup>2</sup>・福岡和也<sup>2</sup>・坪田紀明<sup>3</sup>・上紺屋憲彦<sup>4</sup>・富士原将之<sup>4</sup>・辻村 亨<sup>5</sup>・長谷川誠紀<sup>1</sup>・中野孝司<sup>2</sup>

Perspectives on Multimodality Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma

Fumihito Tanaka<sup>1</sup>; Masaki Hashimoto<sup>1</sup>; Teruhisa Takuwa<sup>1</sup>; Seiji Matsumoto<sup>1</sup>; Nobuyuki Kondou<sup>1</sup>; Yoshitomo Okumura<sup>1</sup>; Aki Murakami<sup>2</sup>; Syusai Yamada<sup>2</sup>; Kunihiro Tamura<sup>2</sup>; Shinichiro Iida<sup>2</sup>; Kozo Kuribayashi<sup>2</sup>; Mitsudomi Miyake<sup>2</sup>; Kazuya Fukuoka<sup>2</sup>; Noriaki Tsubota<sup>3</sup>; Norihiko Kamikonya<sup>4</sup>; Masayuki Fujiwara<sup>4</sup>; Tohru Tsujimura<sup>5</sup>; Seiki Hasegawa<sup>1</sup>; Takashi Nakano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, <sup>3</sup>Department of Thoracic Oncology, <sup>4</sup>Department of Radiology, <sup>5</sup>Department of Pathology, Hyogo College of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** The clinical significance of multimodality therapy including surgery for malignant pleural mesothelioma (MPM) has not been established, due to the lack of clinical evidence of its benefit as well as concern regarding its higher toxicity. **Method.** A total of 19 consecutive patients with MPM, who underwent surgery for curative intent at our institution from April 2004 through November 2007, were retrospectively reviewed. **Results.** Extrapleural pneumonectomy (EPP) was completed in 16 (84%) patients, and pathological complete resection was achieved in 14 (74%) patients. In 81% of patients, preoperative clinical stage was lower than postoperative pathological staging, suggesting that the degree of tumor progression is often underestimated preoperatively. Fatal postoperative complications developed in 2 of 14 patients who underwent EPP, and one patient died of adult respiratory distress syndrome 42 days after EPP. **Conclusion.** Future clinical trials should be conducted to assess clinical benefit of multimodality therapy, including EPP, for MPM with careful patient selection and proper perioperative care.

(JLCC. 2009;49:392-396)

**KEY WORDS** — Malignant pleural mesothelioma, Multimodality therapy, Preoperative chemotherapy, Pemetrexed, Extrapleural pneumonectomy

Reprints: Fumihito Tanaka, Department of Thoracic Surgery, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa, Nishinomiya 663-8501, Japan (e-mail: ftanaka@hyo-med.ac.jp).

**要旨** — **目的.** 悪性胸膜中皮腫に対する手術を含む集学的治療は、治療の有効性に関するエビデンスの欠如と毒性に関する懸念から、その臨床的意義が確立していない。**研究計画.** 2004年4月から2007年11月までの間に兵庫医科大学病院において治療目的で悪性胸膜中皮腫に対する手術を施行された、連続した19症例を後ろ向きに検討した。**結果.** 19例中16例(84%)で胸膜肺全摘除術(EPP)を完遂し、病理学的完全切除は14例(74%)に行

いえた。81%の症例で術前臨床病期より病理病期が進行しており、術前には腫瘍進行度をしばしば過小評価することが示唆された。14例中2例に重篤な合併症が生じ、1例はARDSが原因となってEPP術後42日目に死亡した。**結論.** EPPを含む集学的治療の臨床的有用性を、厳格な症例選択と適切な周術期管理の下に、臨床試験を組んで検討すべきである。

**索引用語** — 悪性胸膜中皮腫, 集学的治療, 術前化学療

兵庫医科大学<sup>1</sup>呼吸器外科, <sup>2</sup>呼吸器RCU科, <sup>3</sup>胸部腫瘍学, <sup>4</sup>放射線科, <sup>5</sup>病理学・分子病理部門。  
別刷請求先: 田中文啓, 兵庫医科大学呼吸器外科, 〒663-8501

西宮市武庫川町1番地の1(e-mail: ftanaka@hyo-med.ac.jp)。  
※第48回日本肺癌学会総会シンポジウム「悪性中皮腫の克服に向けて」。

法, ペメトレキセド, 胸膜肺全摘除術

## 1. はじめに

悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露により発生する予後不良な悪性腫瘍であり, 切除可能であってもその術後成績は極めて不良である.<sup>1,2</sup> 胸膜中皮腫に対する手術法には胸膜切除と胸膜肺全摘除術 (extrapleural pneumonectomy, EPP) があるが, 前者は胸膜のみを切除するために手術侵襲が低い一方で腫瘍遺残の可能性が高く“姑息的”な手術と位置づけられ, 治癒を目指すためには手術侵襲が大きくても EPP が必要であると考えられるが, その術後生存期間中央値は 14 ヶ月に過ぎない.<sup>3</sup> すなわち切除可能胸膜中皮腫の手術成績を改善するためには手術に化学療法や放射線治療を加えた集学的治療が必要と認識され, EPP 後に放射線治療を追加することにより良好な成績 (Sugarbaker らの 183 例の後ろ向きの検討では全生存期間中央値は 19 ヶ月, 術後 2 および 5 年生存率はそれぞれ 38% および 15%<sup>4</sup>; Rusch らの第 II 相試験では I~II 期症例の全生存期間中央値 33.8 ヶ月<sup>5</sup>) が報告されている. しかしながら Rusch らの第 II 相試験でも III~IV 期の全生存期間中央値は 10 ヶ月に過ぎず,<sup>5</sup> また Taverna らの報告でも EPP 後のシスプラチン (以下, CDDP) を含む化学療法と放射線治療の追加では全生存期間中央値は 13 ヶ月に過ぎないと報告<sup>6</sup> しており, 悪性胸膜中皮腫の手術治療成績向上のためには術後のみならず術前導入療法 (induction therapy) の必要性が示唆される.

術前には患側肺が存在しているために, 片側全胸郭に対する放射線治療は肺毒性の点から許容できないために, 術前導入療法としては化学療法が用いられる. 化学療法レジメンとしては進行例で従来標準とされていたゲムシタピン (以下, GEM) と CDDP の併用療法<sup>7,8</sup> が術前導入療法でも多く用いられ, “術前 GEM/CDDP 併用化学療法→EPP→術後片側全胸郭照射”により良好な予後がスイス (全生存期間中央値 23 ヶ月, 無再発生存期間中央値 16.5 ヶ月)<sup>9</sup> や米国 (EPP 施行症例の全生存期間中央値 33.5 ヶ月)<sup>10</sup> のグループから報告されている. また最近では新規抗癌剤であるペメトレキセド (以下, MTA) が胸膜中皮腫に対して有効であることが示され, 現在では切除不能症例に対する標準化学療法レジメンは MTA/CDDP 併用療法である<sup>11,12</sup> とされ, 術前導入療法においても MTA/CDDP 併用療法が取り入れられつつある.<sup>13,14</sup> しかしながら現時点では, 切除可能胸膜中皮腫に対する集学的治療, 特に新規抗癌剤である MTA を

用いた化学療法を含む集学的治療の安全性・治療コンプライアンスや有効性については未だ不明であり, その臨床的有用性は確立していない. そこで切除可能胸膜中皮腫に対する集学的治療の問題点や将来展望を明らかにすることを目的として, 当施設での最近の経験を後ろ向きに検討を行った.

## 2. 方法

兵庫医科大学病院で呼吸器外科が開設された 2004 年 4 月から 2007 年 11 月までの間に, 呼吸器外科で悪性胸膜中皮腫に対して EPP を試みた症例を後ろ向きに検討した. 当施設では原則として, 臨床病期 I~II 期の症例を EPP の対象とし, 術前に CDDP を用いた併用化学療法 (MTA が認可された 2007 年 1 月以前は CDDP+GEM, 以降は CDDP+MTA) を行った上で, EPP を施行している (化学療法で進行 [progressive disease, 以下 PD] の症例は手術対象から除外). 術前には換気血流シンチグラフィ (術後予測残存一秒量 $\geq 1$  l) などにより EPP 耐術能を評価するとともに, 腫瘍進行度の評価のために PET/CT の他に縦隔鏡・対側胸腔鏡および腹腔鏡検査を行い, 縦隔リンパ節転移や対側胸腔および腹腔への進展などが認められた場合には手術適応から除外した. また完全切除例に対する術後の補助放射線治療 (片側全胸郭照射) は, 2007 年 10 月より開始した. なお, 腫瘍進行度の評価は International Mesothelioma Interest Group (IMIG) による病期分類を用いた.

## 3. 結果

### 3-1. 症例の背景と治療内容

EPP を試みた症例は 19 例 (性別は男性 14 例と女性 3 例で, 年齢中央値は 62 歳) で, 1 例を除き全例が上皮型であった. 臨床病期は II 期が 68% (13 例) を占め, III 期症例も 2 例 (11%) 含まれていたがいずれも T3N0M0 症例であった (Table 1).

術前化学療法は 17 例 (89%) の症例に行われ, 化学療法の内容は 1 例を除いて全例 CDDP を含む併用化学療法 (CDDP+MTA が 8 例, CDDP+CPT-11+DXR が 7 例, その他 1 例) が行われていた. EPP が試みられた 19 例のうち 3 例は完全切除困難 (理由は, 広範囲リンパ節転移, 大動脈浸潤, および多発広範囲胸壁浸潤, 各 1 例) と判断し, 試験開胸に終わった. なお, 術前に臨床病期 III 期と診断されていた 2 例はいずれも試験開胸に終わった. EPP を完遂しえた 16 例はいずれも肉眼的には

**Table 1.** Patient Characteristics

Characteristics		Number of patients (%)
Gender	Male	14 (74%)
	Female	5 (26%)
Age, median		62 years (49-71 years)
Histology	Epithelioid	18 (95%)
	Biphasic	1 (5%)
Clinical stage	I	4 (21%)
	II	13 (68%)
	III	2 (11%)
Preoperative chemotherapy	CDDP-based chemotherapy	16 (84%)
	CDDP + GPT-11 + DXR	7 (37%)
	CDDP + MTA	8 (42%)
	Other CDDP-based	1 (5%)
	Other chemotherapy	1 (5%)
	No chemotherapy	2 (11%)
Mode of operation	EPP completed	16 (84%)
	Complete resection (pathological)	14 (74%)
	Incomplete resection	2 (11%)
	Exploratory thoracotomy	3 (16%)

CDDP, cisplatin; CPT-11, irinotecan; DXR, doxorubicin; MTA, pemetrexed; EPP, extrapleural pneumonectomy.

**Table 2.** Patients Who Underwent CDDP/MTA Chemotherapy Prior to Surgery

	Preoperative chemotherapy Doses (mg/m <sup>2</sup> ) and cycles			Operation		Postoperative hemithoracic radiation
	CDDP	MTA	Cycles	Mode	Complication	
1	75	500	6	Exploratory thoracotomy	No	Not performed
2	75	500	4	EPP completed	ARDS (death)	Not performed
3	75	500	3	EPP completed	BPF	Completed
4	75	500	3	EPP completed	No	Completed
5	60	500	3	EPP completed	No	Completed
6	60	500	3	EPP completed	No	Not performed
7	60	500	3	EPP completed	No	Completed
8	45	375	3	EPP completed	No	Not performed

CDDP, cisplatin; MTA, pemetrexed; EPP, extrapleural pneumonectomy; ARDS, adult respiratory distress syndrome; BPF, bronchopleural fistula.

完全切除が行われていたが、このうち2例では病理学的に切除断端に腫瘍細胞浸潤を認めた。従って最終的に14例が病理学的な完全切除と診断された。

EPP後の重篤な合併症は2例(13%)に生じ、いずれもCDDP+MTAを用いた術前化学療法施行症例であった。1例は術後第15病日に生じた気管支断端瘻であり同日緊急手術を行い救命しえたが、他の1例は術後に生じた成人呼吸促迫症候群(adult respiratory distress syndrome [ARDS])により術後第42病日に死亡した。CDDP+MTAを用いた術前化学療法施行例8例をTa-

ble 2に示すが、術前化学療法でも非切除例と同様の75 mg/m<sup>2</sup>のCDDPをMTA(500 mg/m<sup>2</sup>)に併用した最初の4例では2例にEPP後に重篤な合併症を認めた。そこで現在ではCDDPの用量を60 mg/m<sup>2</sup>に減じて術前化学療法を行っているが、CDDPの用量を減じた4例のいずれにも重篤な合併症を認めていない。また、試験開胸例1例と重篤な合併症を認めた2例(1例は在院死)を除いては術後の片側全胸郭照射を施行(または予定)中である。

**Table 3.** Correlation Between Preoperative Clinical Staging and Postoperative Pathological Staging in Patients Who Underwent Extrapleural Pneumonectomy (EPP) for Malignant Pleural Mesothelioma (MPM)

		Postoperative pathological stage			
		I (N=0)	II (N=3)	III (N=11)	IV (N=2)
Preoperative clinical stage	I (N=4)			N=3	N=1
	II (N=12)		N=3	N=8	N=1

### 3-2. 臨床病期と病理病期

EPPを完遂した16例について術前臨床病期と病理病期の比較をTable 3に示す。術前の臨床病期よりも病理病期の方が軽かった症例は皆無であり、16例中13例(81%)で臨床病期よりも病理病期が進行しており、術前評価は多くの場合真の腫瘍進展度を過小評価することが示された。過小評価の内訳を見てみると、12例ではT因子が過小評価されており7例で術前予測されていなかった縦隔脂肪組織浸潤が認められた。また縦隔リンパ節転移の評価も術前には困難であり、16例全例で術前縦隔リンパ節転移なしと評価したにもかかわらず、病理学的には5例で縦隔リンパ節転移が認められた。

## 4. 考察

今回の切除可能胸膜中皮腫に対する手術を含む集学的治療に関する検討において、1) EPPを試みた臨床病期I~II期19例中、16例(84%)でEPPを完遂し、病理学的完全切除は14例(74%)に行いえたこと、2) 術前評価(PET/縦隔鏡含む)は腫瘍進行度を過小評価(81%の症例で術前臨床病期より病理病期が進行)され、3) 術前化療施行後EPP完遂例は14例中2例に重篤な合併症(ARDS/気管支断端瘻各1例)が生じ、4) 全体の治療関連死亡率は11%(2/19)で、EPPを含む集学的治療には厳格な症例選択と細心の注意を要することが示された。

そもそも切除可能胸膜中皮腫に対して手術を行うべきか否かについても議論が分かれており、現時点では技術的に完全切除可能と考えられる胸膜中皮腫症例に手術を行った方が良いとの信頼性の高いエビデンスは存在せず、手術は“標準療法”として臨床実地で推奨されるものではない<sup>13</sup>。また術式の選択に関しても根治を目指すための“標準的”術式はEPPであるとされている<sup>13</sup>が、EPPは単なる肺全摘除術とは比較にならない大きな侵襲を伴う術式であり、適切な症例選択や手術および周術期管理の向上などにより手術の危険性は改善されたものの、最近の報告でも手術関連死亡は5%程度と依然とし

て高い<sup>13</sup>。ましてやEPPに化学療法や放射線治療を加える集学的治療は治療成績向上のために必要であっても、その侵襲は非常に大きい。従ってこのような集学的治療は臨床試験の範囲内で“実験的医療”として行うべきものであると考えられる。

## 最後に

切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の確立を目指して、文部科学省科学技術振興調整費“アスベスト関連疾患への総括的取り組み”の一環として、全国規模の臨床試験が行われることになった。まずCDDP+MTA→EPP→片側全胸郭照射(hemithoracic radiation [H-RT])からなる集学的治療のfeasibilityを検証する目的で前向き臨床試験(“切除可能悪性胸膜中皮腫に対するベムトレキセドを含む集学的治療に関する妥当性試験feasibility study”)が開始された。現時点では悪性胸膜中皮腫に対するEPPもEPPを含む集学的治療も、臨床的有用性の確立していない“実験的”治療であり、このような臨床試験を通じて安全性や効果を検証することにより、新たな治療法の確立を目指すべきであると考えられる。

本研究は、文部科学省科学技術振興調整費“アスベスト関連疾患への総括的取り組み”による補助のもとに行われた。

## REFERENCES

1. Flores RM. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Lung Cancer*. 2005;49(Suppl 1):S71-74.
2. Law MR, Gregor A, Hodson ME, Bloom HJ, Turner-Warwick M. Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax*. 1984;39:255-259.
3. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102:1-9.
4. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:54-65.
5. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:788-795.
6. Taverna C, Stahel R, Bodis S, Russi EW, Weder W. Malignant pleural mesothelioma: trimodality therapy in a

- single center. *Ann Oncol*. 2000;11(Suppl 4):123.
7. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1999;17:25-30.
  8. van Haarst JM, Baas P, Manegold Ch, Schouwink JH, Burgers JA, de Bruin HG, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*. 2002;86:342-345.
  9. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2004;22:3451-3457.
  10. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, Venkatraman E, Vincent A, Heelan R, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol*. 2006;1:289-295.
  11. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.
  12. Rusch VW. Pemetrexed and cisplatin for malignant pleural mesothelioma: a new standard of care? *J Clin Oncol*. 2003;21:2629-2630.
  13. 田中文啓, 奥村好邦, 長谷川誠紀, 福岡和也, 中野孝司. 悪性胸膜中皮腫の治療. *モダンフィジシャン*. 2008;28:912-923.
  14. Krug LM, Pass H, Rush VW, Kindler HL, Sugarbaker D, Rosenzweig K, et al. A multicenter U.S. trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin (PC) followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and hemithoracic radiation (RT) for stage I-III malignant pleural mesothelioma (MPM). *Proc ASCO*. 2007;25:18s(abstract # 7561).