

CASE REPORT

ベバシズマブを含む化学療法により転移巣の病理学的完全奏効が得られ  
治癒切除が可能であった IV 期肺癌の 1 例

張 性洙<sup>1</sup>・松浦奈都美<sup>2</sup>・垂水晋太郎<sup>2</sup>・  
石川真也<sup>2</sup>・呉 哲彦<sup>2</sup>・横見瀬裕保<sup>2</sup>

Induction Chemotherapy in Combination with Bevacizumab for Stage IV Lung Cancer: Report of a Curative Resection Case

Sung Soo Chang<sup>1</sup>; Natsumi Matsuura<sup>2</sup>; Shintaro Tarumi<sup>2</sup>;  
Shinya Ishikawa<sup>2</sup>; Tetsuhiko Go<sup>2</sup>; Hiroyasu Yokomise<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of General Thoracic Surgery, Tenri-yorozu Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of General Thoracic, Breast and Endocrinological Surgery, Faculty of Medicine, Kagawa University, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Bevacizumab in combination chemotherapy has improved tumor regression rate in the treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). **Case.** A 78-year-old man was given a diagnosis of primary lung cancer in the left upper lobe with a left adrenal metastasis (adenocarcinoma, cT2aN0M1b, stage IV) and received 4 cycles of bevacizumab combination chemotherapy. After chemotherapy, 75% tumor reduction rate (partial response) was achieved and tumor marker values normalized. Therefore, left upper lobectomy and left adrenalectomy were performed. In the primary tumor Ef. 2 (viable cancer cells seen in less than one-third of the tumor) was observed, with Ef. 3 in the previous metastatic tumor (no viable cancer cells in histological observation). He has been well with no evidence of recurrence for 12 months after operation. **Conclusion.** Induction chemotherapy in combination with bevacizumab may increase the indications for current unresectable advanced NSCLC, based on careful case selection.

(JLCC. 2012;52:913-918)

**KEY WORDS** — Bevacizumab, Advanced lung cancer, Induction therapy

Reprints: Sung Soo Chang, Department of General Thoracic Surgery, Tenri-yorozu Hospital, 200 Mishima, Tenri, Nara 632-8552, Japan (e-mail: chang@tenriyorozu.jp).

Received May 28, 2012; accepted September 4, 2012.

**要旨** — **背景.** ベバシズマブの登場により進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する化学療法の腫瘍縮小率は著しく向上した. **症例.** 78 歳, 男性. 副腎転移を有する左上葉肺癌 (腺癌) cT2aN0M1b, stage IV に対してベバシズマブを含む化学療法を 4 コース施行した. 画像上は縮小率 75% の PR で腫瘍マーカーもほぼ正常化したことから, 左肺上葉切除術と副腎摘出術を施行した. 病理学的

には原発巣には一部 viable な腫瘍細胞が残存しており Ef. 2, 転移巣には腫瘍細胞は認めず Ef. 3 であった. 術後 12 カ月経過しているが無再発生存中である. **結語.** 症例を選択すれば, ベバシズマブによる奏効率の改善は, これまで切除不能とされてきた進行非小細胞肺癌に対する術前治療となり得る可能性がある.

**索引用語** — ベバシズマブ, 進行肺癌, 導入療法

<sup>1</sup>天理よろづ相談所病院呼吸器外科; <sup>2</sup>香川大学医学部呼吸器・乳腺内分泌外科.

別刷請求先: 張 性洙, 天理よろづ相談所病院呼吸器外科,

〒632-8552 奈良県天理市三島町 200 番地 (e-mail: chang@tenriyorozu.jp).

受付日: 2012 年 5 月 28 日, 採択日: 2012 年 9 月 4 日.

## はじめに

IV 期肺癌に対する治療は全身化学療法が主体であるが、単発の脳転移や副腎転移を有する症例に対する外科切除の有効性の報告は比較的多い。特にリンパ節転移を有さないなど、症例を選択すれば長期生存も期待できる。今回我々は、ベバシズマブを含む全身化学療法により転移巣の理学的完全奏効が得られた IV 期肺癌の 1 切除例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：78 歳，男性。

主訴：胸部異常影。

既往歴：高血圧，慢性胃炎。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20 本/日×30 年。

職歴：漆器職人。

現病歴：近医で健診目的に胸部 X 線を撮影したところ異常影を指摘され，当院へ紹介となった。

入院時検査所見：血液生化学検査は特記すべき所見なし。腫瘍マーカーは CEA が 285.3 ng/ml (基準値 5.0 ng/ml 以下)，SLX が 64.1 U/ml (基準値 38.0 U/ml 以下) と高値であった。

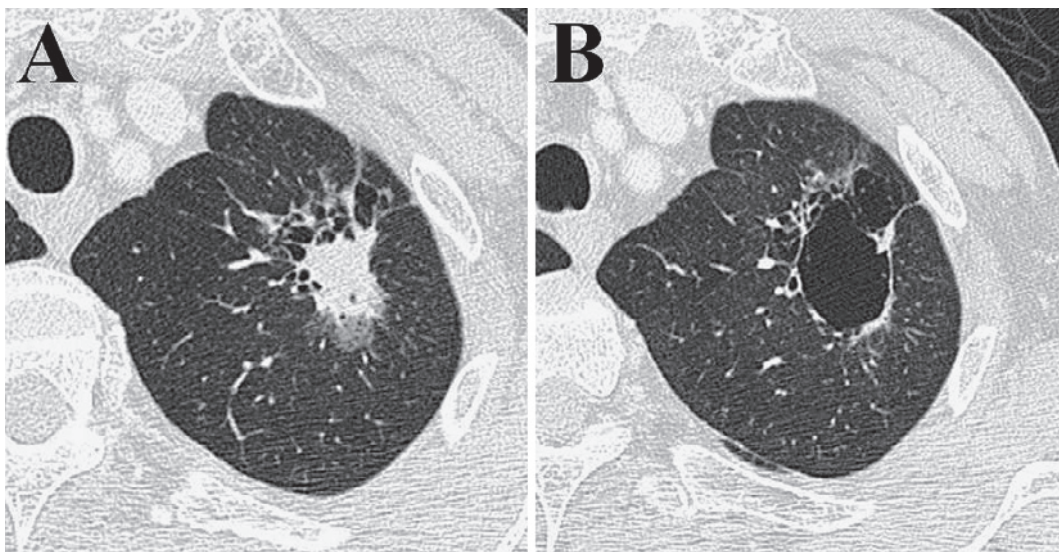
## 画像所見

初診時の胸部 X 線では左上肺野に 30 mm 大の結節影を認めた (Figure 1)。胸部 CT (Figure 2A) では左肺上葉 S<sup>1+2</sup> に胸膜陥入像を伴う長径 39 mm の腫瘤影を認め

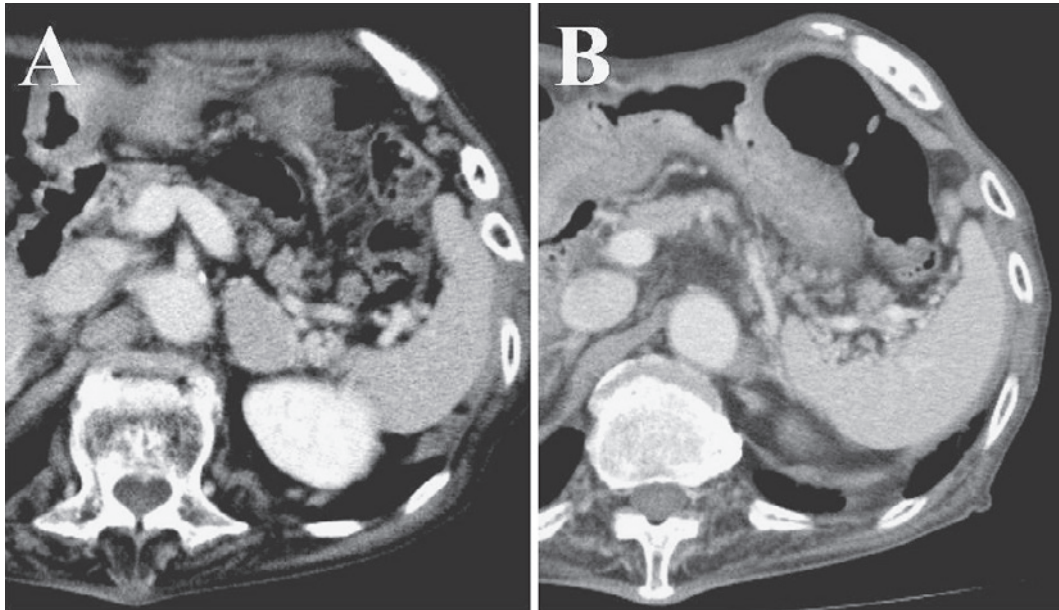
た。肺門，縦隔に明らかに腫大したリンパ節は認めなかった。左副腎に長径 33 mm の辺縁平滑な造影効果のある腫瘤を認めた (Figure 3A)。肺実質は気腫性変化と両側肺底部の軽度の蜂窩肺と間質影を認め，肺気腫と UIP パターンの間質性肺炎の合併が疑われた。FDG-PET (Figure 4A) では左上葉の腫瘤影に一致して FDG の異常集積を認めた (SUVmax : 10.37)。左副腎にも異常集積を認め (SUVmax : 6.70)，転移が疑われた (Figure 4B)。肺門，縦隔のリンパ節を含め，その他には異常集積を認めなかった。



**Figure 1.** Chest X-ray shows a 30 mm nodular shadow in the left upper lung field.



**Figure 2.** Chest CT scan shows a 39 mm size mass shadow in the left lung S<sup>1+2</sup> before treatment (A), which developed cavitation after 4 courses of chemotherapy (B).



**Figure 3.** Chest CT scan shows a 33 mm enhanced mass shadow in the left adrenal gland before treatment (A), which showed a reduction in tumor size 18 mm in diameter after treatment (B).

### 治療経過

気管支鏡検査で左 B<sup>1+2</sup>よりキュレティングを行い、細胞診陽性（腺癌）との診断を得た。以上より cT2aN0M1b (ADR), stage IV と評価し、化学療法カルボプラチン+ドセタキセル+ベバシズマブを4コース施行した。当施設(所属施設2)では術前採取検体よりバイオマーカーの検索を行い、その結果により化学療法を決定している。本症例は免疫染色で class III  $\beta$ -tubulin 陰性であり上記化学療法を選択した。治療後の CT, FDG-PET では原発巣は空洞化しており、FDG 集積も消失していた (Figure 2B, 4C)。左副腎は長径 18 mm に縮小し、FDG 集積も消失していた (Figure 3B, 4D)。RECIST による治療効果判定では原発巣は完全奏効と考え縮小率 75% の PR と診断した。腫瘍マーカーは CEA が 318.9  $\rightarrow$  5.6 ng/ml, SLX が 66.5  $\rightarrow$  28.2 U/ml と著明に減少していた (Figure 5)。

腫瘍遺残があれば外科切除により治癒が期待できること、組織学的に治療効果を評価できることより、化学療法終了時より5週間の間隔をとって外科切除を施行した。

### 手術所見

前方腋窩切開による標準開胸で、左肺上葉切除と2群リンパ節郭清を施行した。主病巣は空洞化しており肉眼的に腫瘍遺残は認めなかった。引き続き腹腔鏡下に左副腎摘出術を施行した。周術期経過は問題なく第9病日に

軽快退院した。

### 病理組織学的所見

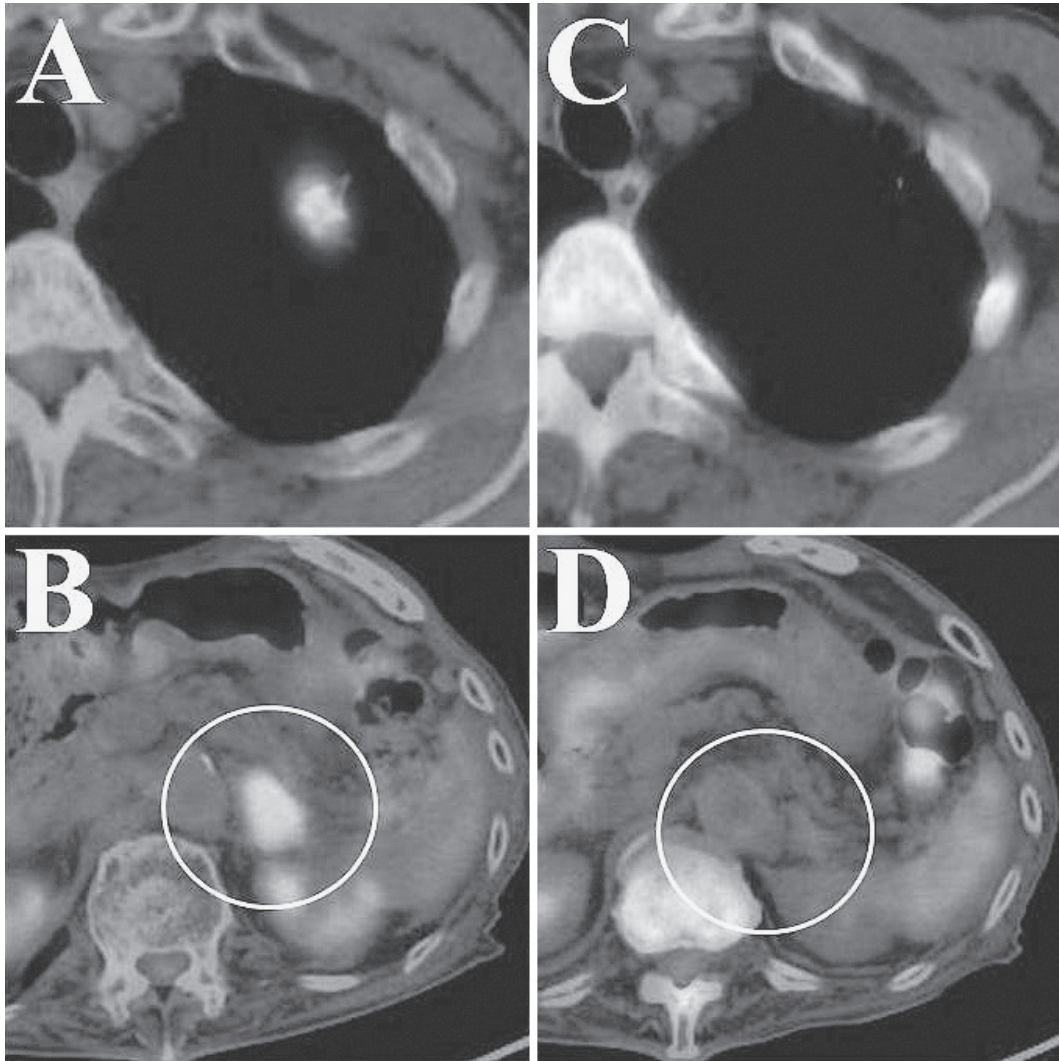
原発巣は化学療法により癌細胞が消失した跡と考えられる線維化や空洞を広く認め、部分的に乳頭状あるいは肺胞上皮置換型の腺癌細胞の残存を認めた。断面の組織像では約30%に残存しており Ef.2 と診断した (Figure 6)。左副腎に認めた径 12 mm の腫瘍には泡沫状の組織球の集簇や限局性のリンパ球の浸潤を伴う癒痕を認めたが、癌細胞の残存は認めず Ef.3 と診断した (Figure 7)。

### 術後経過

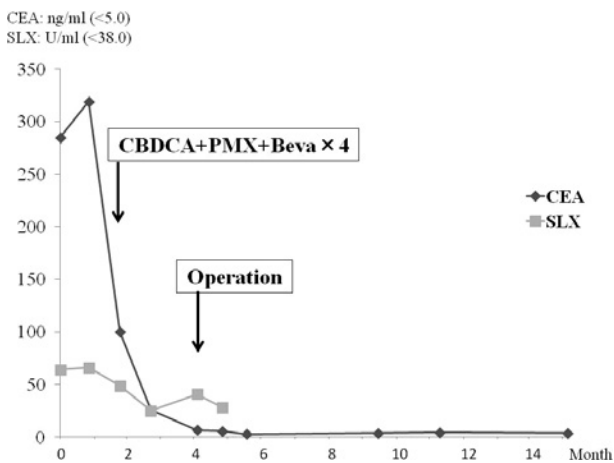
IV 期肺癌の維持治療として術後 S-1 内服中であるが、術後 12 カ月の現在、無再発生存中であり腫瘍マーカーの再上昇も認めていない (Figure 5)。

### 考察

M1b 肺癌に対する外科治療単独の適応はないが、転移先臓器や転移個数、術前後補助治療により良好な予後を得た報告はある。現時点では肺転移、脳転移、副腎転移のみが外科治療の効果が期待され得るが、どのタイミングで局所治療である外科切除を選択するかが重要であるといえる。<sup>1,2</sup> 本邦の肺癌登録合同委員会が 2009 年に報告した IV 期肺癌全体の 5 年生存率は 5.5% であるが、外科切除症例に限れば 30.6% と比較的良好であり、これらの切除対象症例の多くは転移個数やリンパ節転移の有無



**Figure 4.** PET/CT fusion images showed intense F-18 fluoro-deoxyglucose (FDG) uptake within the left upper lung (SUVmax: 10.37), and FDG uptake in the left adrenal gland (SUVmax: 6.70) (A, B). After treatment, FDG uptake in both lesions disappeared (C, D).

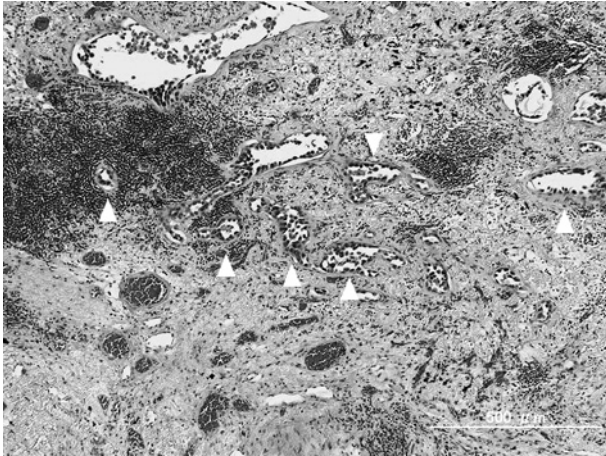


**Figure 5.** Change in tumor markers in relation to chemotherapy and operation.

など厳しい症例選択を行っている上での成績であると思われる。

ベバシズマブはヒト VEGF（血管内皮成長因子：vascular endothelial growth factor）に対するモノクローナル抗体で、抗悪性腫瘍剤との併用により奏効率と生存期間の延長効果が示され、NCCN ガイドラインでも、進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するファーストライン治療としてベバシズマブを加えた 3 剤併用療法が記載されている。しかし適応が切除不能な進行・再発肺癌となっていることや、出血、創傷治癒遅延、断端瘻など特有の合併症が報告されており、<sup>3,6</sup> 本邦での肺癌におけるベバシズマブ投与後の外科切除の報告は少ない。

周術期ベバシズマブ投与の安全性については結腸直腸癌においていくつかのエビデンスがあり、手術不能の転

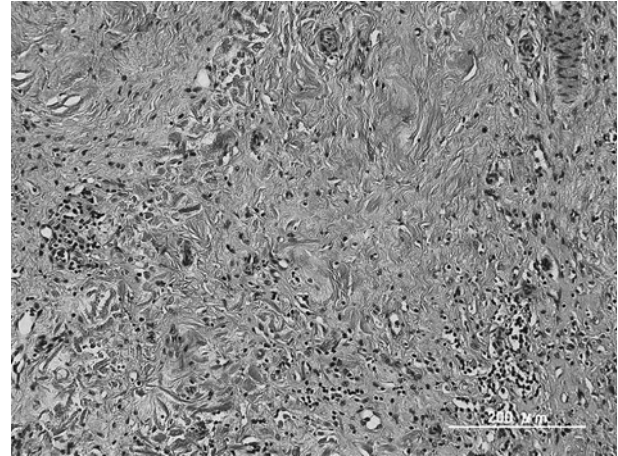


**Figure 6.** Histological examination of the primary lesion after 4 cycles chemotherapy revealed 30% residual tumor cells (arrowheads, H.E. stain).

移性結腸・直腸癌患者を対象とした BRiTE 試験<sup>5</sup>や First BEAT 試験<sup>7</sup>といった大規模試験では、ベバシズマブ投与から1~2カ月の十分な休業期間をおけば安全に外科切除が施行できることが示されている。肺癌における報告はほとんどないが、Finley ら<sup>6</sup>が術前導入療法としてのシスプラチン+ドセタキセルにベバシズマブを加える群と加えない群とを比較し、両群間で合併症発生率には差はなかったが、ベバシズマブ投与群で断端瘻や膿胸といった Grade 3~4 の合併症が多かったと報告しており、肺切除については慎重な判断が必要かもしれない。

国内の第 II 相臨床試験では (JO19907 試験)、ベバシズマブ併用群において奏効率 (RECIST) が 60.7% と、非併用群の 31.0% と比較して飛躍的に改善することが示されている。肺癌に対する術前化学療法の報告によると病理学的 CR (pathological complete response : pCR) 率は 3~19% とばらつきがあるが、切除可能早期肺癌に対する術前化学療法の大規模試験の結果では概ね 8~10% 程度である。<sup>8,9</sup> また進行肺癌に対する放射線化学併用療法では pCR 率は 15~20% との報告が多い。<sup>10,11</sup> 重要なのは、いずれの導入療法でも組織学的治療効果が高いほど明らかな予後の改善を認めている点である。肺癌におけるベバシズマブ併用化学療法の組織学的治療効果についての報告は未だないが、乳癌や結腸直腸癌ではベバシズマブを加えることで組織学的治療効果が有意に改善し、pCR 率も上昇したとの報告が多い。<sup>12-14</sup>

本症例はベバシズマブを加えた化学療法が奏効し、転移巣における pCR が得られた。これは微小遠隔転移も制御できていることが示唆され、IV 期肺癌に対する外科切除が有効な群が存在する根拠となり得る。症例報告のためベバシズマブを併用したベネフィットは不明である。



**Figure 7.** Histological examination of the metastatic lesion showed only fibrous scar tissue and no residual tumor cells (H.E. stain).

今後の肺癌におけるスタディの結果が待たれるが、画像診断、腫瘍マーカーの動態、リンパ節転移の有無など症例を選択すれば、ベバシズマブによる奏効率の改善は、これまで切除不能とされてきた進行非小細胞肺癌に対する術前治療となり得る可能性があると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:548-553.
2. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, Mussot S, Stella F, Chapelier A, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:136-140.
3. Bose D, Meric-Bernstam F, Hofstetter W, Reardon DA, Flaherty KT, Ellis LM. Vascular endothelial growth factor targeted therapy in the perioperative setting: implications for patient care. *Lancet Oncol.* 2010;11:373-382.
4. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol.* 2005;91:173-180.
5. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol.* 2008;26:5326-5334.
6. Finley DJ, Shen R, Rizvi A, Rusch VW, Kris MG. Operative outcomes using bevacizumab, docetaxel, and cisplatin as induction therapy in patients with operable lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(Suppl):abstr 7559.

7. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol.* 2009;20:1842-1847.
8. Pisters KM, Vallières E, Crowley JJ, Franklin WA, Bunn PA Jr, Ginsberg RJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1843-1849.
9. Mouillet G, Monnet E, Milleron B, Puyraveau M, Quoix E, David P, et al. Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early-stage non-small-cell lung cancer: combined analysis of two IFCT randomized trials. *J Thorac Oncol.* 2012;7:841-849.
10. Machtay M, Lee JH, Stevenson JP, Shrager JB, Algazy KM, Treat J, et al. Two commonly used neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced stage III non-small cell lung carcinoma: long-term results and associations with pathologic response. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:108-113.
11. Yokomise H, Gotoh M, Okamoto T, Yamamoto Y, Ishikawa S, Nakashima T, et al. Induction chemoradiotherapy (carboplatin-taxane and concurrent 50-Gy radiation) for bulky cN2, N3 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:1179-1185.
12. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Robidoux A, Atkins JN, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:310-320.
13. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K, et al. Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2059-2065.
14. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer.* 2007;110:2761-2767.