

CASE REPORT

S-1+CDDP を用いた術前同時併用化学放射線療法を施行し、Ef3 と判定された III 期非小細胞肺癌の 2 切除例

松本耕太郎<sup>1</sup>・加藤雅人<sup>1</sup>・一宮 仁<sup>1</sup>

Two Patients with Advanced Stage III Lung Cancer Completely Resected Following Concurrent Chemoradiotherapy (S-1 and CDDP) in Whom a Pathological Complete Response (CR) Was Obtained

Kotaro Matsumoto<sup>1</sup>; Masato Katoh<sup>1</sup>; Hitoshi Ichimiya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Hamanomachi General Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** We herein report the cases of two patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) who were treated with preoperative concurrent chemoradiotherapy (CCRT) containing CDDP plus S-1 with concurrent radiation therapy followed by surgery. Both patients underwent curative resection with a pathological CR (complete response). **Case 1.** Patient 1 was a 50-year-old male with adenocarcinoma (cT4N2M0) of the left lung. Following the administration of CCRT, a partial response was achieved, and the patient underwent left upper lobectomy with pulmonary angioplasty. **Case 2.** Patient 2 was a 49-year-old female with squamous cell carcinoma (cT3N1M0) of the right lung. Following the administration of CCRT, a partial response was achieved, and right upper lobectomy was performed with partial resection of the 2nd, 3rd and 4th ribs and reconstruction of the chest wall using Composix mesh. Both cases were proven to be a pathological CR based on the findings of surgical specimens, and the patients are currently alive without recurrence more than one year after undergoing surgery. **Conclusions.** Preoperative concurrent chemoradiotherapy with CDDP plus S-1 is useful for treating locally advanced non-small-cell lung cancer.

(JLCC. 2013;53:132-137)

**KEY WORDS** — Locally advanced non-small-cell lung cancer, Concurrent chemoradiotherapy, S-1, CDDP, Pathological complete response

Reprints: Kotaro Matsumoto, Department of Surgery, Hamanomachi General Hospital, 3-5-27 Maizuru, Chuo-ku, Fukuoka 810-8539, Japan (e-mail: matsumoto-ko@hamanomachi.jp).

Received November 12, 2012; accepted April 9, 2013.

**要旨** — **背景.** 局所進行非小細胞肺癌に対する外科治療の成績は決して良好なものではなく、種々の集学的治療による予後向上が試みられている。今回、我々は局所進行非小細胞肺癌に対して術前同時併用化学放射線療法 (concurrent chemoradiotherapy: 以下 CCRT) を施行し、完全切除が可能となり Ef3 が得られた 2 例を経験したので報告する。**症例 1.** 50 歳男性。左肺腺癌、cT4N2M0。CCRT 後に PR が得られ、左上葉切除、肺動脈形成術にて完全切除し得た。**症例 2.** 49 歳女性。右肺

扁平上皮癌、cT3N1M0。CCRT 後に PR が得られ右肺上葉切除、第 2, 3, 4 肋骨合併切除術にて完全切除し得た。2 例とも組織学的に癌細胞を認めず Ef3 が得られた。また 2 例とも術後 1 年以上経過したが無再発生存中である。**結論.** S-1+CDDP を用いた CCRT は、局所進行非小細胞肺癌に対して有用な治療法となり得る可能性が示唆された。

**索引用語** — 局所進行非小細胞肺癌、術前同時併用化学放射線療法、S-1, CDDP, Ef3

<sup>1</sup>国家公務員共済組合連合会浜の町病院外科。

別刷請求先: 松本耕太郎, 国家公務員共済組合連合会浜の町病院外科, 〒810-8539 福岡市中央区舞鶴 3-5-27 (e-mail: matsumoto-

ko@hamanomachi.jp)。

受付日: 2012 年 11 月 12 日, 採択日: 2013 年 4 月 9 日。

## はじめに

近年、局所進行非小細胞肺癌に対し、完全切除率の向上と遠隔転移の制御を目的にCCRT (concurrent chemoradiotherapy)を施行し、その有用性を示唆する報告がなされている。今回、III期局所進行非小細胞肺癌に対しcisplatin (以下CDDP)とS-1による化学療法に放射線照射を同時併用したCCRTを施行し、完全切除が可能となりEf3が得られた2症例を経験したので報告する。

## 症例

症例1: 50歳, 男性。

主訴: 咳, 血痰, 発熱。

既往歴, 家族歴: 特記すべき事項なし。

喫煙歴: 30本/日×25年。

現病歴: 1カ月前から上記主訴が出現。胸部X線検査で左上肺野に径40mm大の腫瘤を指摘され, 当科紹介となった。

入院時現症: 身長171cm, 体重71kg, 血圧141/81mmHg, 脈拍120/min, 整, 体温37.7℃。胸部聴診上異常なし。表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見: WBC 18200/ $\mu$ l, CRP 16.2 mg/dl, Hb 9.3 g/dlと高度の炎症所見, 貧血を認めた。CEA, CYFRA, ProGRPなどの腫瘍マーカーは正常範囲内であった。

初診時胸部X線写真: 左上肺野に, 40mm大で縦隔に接する結節影を認めた。

胸部CT所見 (Figure 1A): 左肺上葉に縦隔に接する径44mm大の腫瘤を認め, 一部に縦隔脂肪織内への浸潤とNo. 4, 5リンパ節への転移が疑われた。

気管支鏡検査: 左B<sup>1+2</sup>bに膿性粘液痰の貯留を認め, 同部位の擦過細胞診で肺腺癌と診断された。cT4N2M0, c-IIIB期の術前診断でCCRTが行われた。放射線照射を計40Gy施行すると同時に化学療法としてS-1 (80 mg/m<sup>2</sup>, day 1~14)とCDDP (60 mg/m<sup>2</sup>, day 1)を1クールとし, 1週間の休業期間において計2クール施行された。有害事象としてはgrade 1の好中球減少と食欲不振を認めたのみで, 治療の継続には支障を来さなかった。

CCRT後胸部CT所見 (Figure 1B): 左肺腫瘍は68%に縮小し, 縦隔内脂肪織への明らかな浸潤が認められなくなったことより, 抗腫瘍効果はPR (partial response)と判定した。ycT3N2M0, c-IIIA期と診断され, 加療開始61日目に手術を施行した。

手術所見: 腫瘍はS<sup>1+2</sup>に存在し, 縦隔胸膜と大動脈弓への癒着と一部浸潤を疑い, 縦隔胸膜と大動脈外膜を合併切除するようにして左肺上葉切除術を行った。No. 5リンパ節が肺動脈本幹に強固に癒着していたため, 肺動

脈形成を行った。摘出標本では腫瘍部分は肉眼的に線維化した組織に置き換わっていた (Figure 2)。

病理検査所見: 原発巣, リンパ節すべてにおいて癌細胞を認めず, 線維化しており組織学的治療効果はEf3であった (Figure 3A)。

術後経過は良好で, 術後補助療法としてgemcitabine+CDDP療法を追加し, 術後2年9カ月経過した現在も再発を認めていない。

症例2: 49歳, 女性。

主訴: 右前胸部痛, 咳, 血痰。

既往歴, 家族歴: 高血圧, 卵巣嚢腫。

喫煙歴: 15本/日×30年。

現病歴: 4カ月前から右前胸部痛が出現。3カ月前には咳, 血痰を認め近医受診。胸部X線検査で右上肺野に異常陰影を指摘され当院紹介となった。

入院時検査所見: 腫瘍マーカーはCEAが10.0 ng/mlと上昇し, 貧血や炎症所見は認めなかった。

初診時胸部X線写真: 左上肺野に, 40mm大で胸壁と接する腫瘤影を認めた。

胸部CT所見 (Figure 4A~4D): 右上葉に45mm大の不整に造影される腫瘤影を認め, 胸壁および第2, 3, 4肋骨への浸潤所見を認めた。腫瘍の中核側には空洞が形成され, 肺門リンパ節の腫大も認められた。

FDG-PET検査所見: 右上葉気管支周囲にFDGの異常集積を認め, 右肺門リンパ節転移が疑われた。

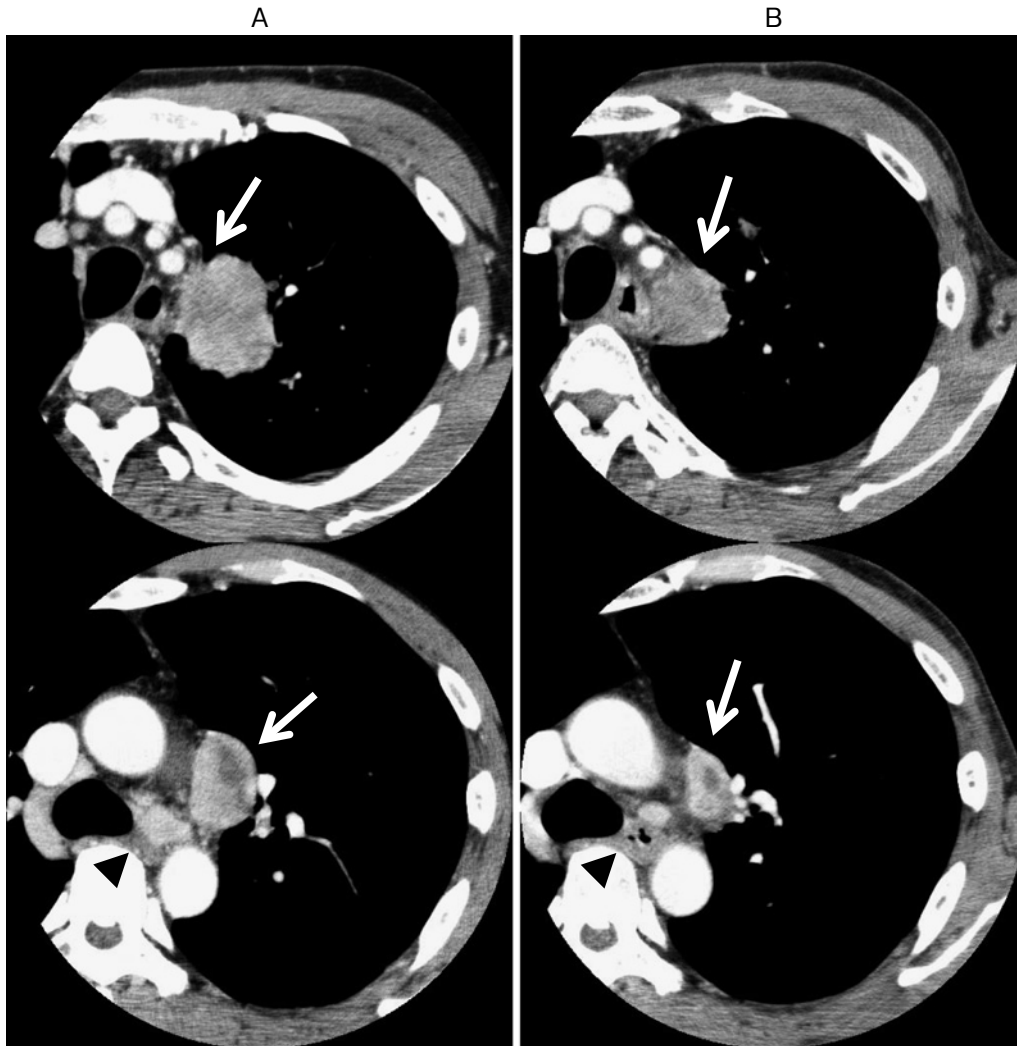
入院後, 右上葉の腫瘍に対し, CTガイド下生検を施行し高分化型扁平上皮癌と診断された。以上よりcT3N1M0, c-IIIA期と診断し, 症例1と同様のメニューでS-1+CDDPを用いたCCRTが2クール施行された。有害事象としてはgrade 2の好中球減少と粘膜炎, grade 1の食道機能障害を認めるのみであった。

CCRT後胸部CT所見 (Figure 4A'~4D'): 右肺腫瘍は約50%縮小し, 抗腫瘍効果はPRと判定した。ycT3N1M0, c-IIIA期と診断され, 加療開始64日目に右開胸下で右肺上葉切除術 (ND 2a)と胸壁, 第2, 3, 4肋骨合併切除を施行した。摘出標本では腫瘍中心部は壊死に陥り, その他の部分は肉眼的には線維化組織に置換されていた (Figure 5)。

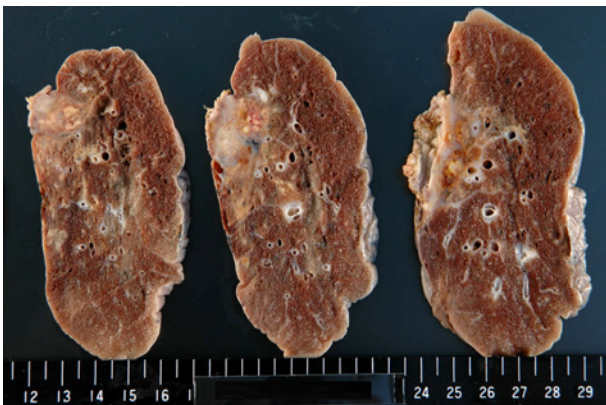
病理検査所見: 原発巣, リンパ節すべてにおいて明らかにviableな癌細胞を認めず, 病巣は癍痕様の線維組織に置換されておりEf3と診断された (Figure 3B)。術後経過は良好で, 術後補助療法としてS-1内服を追加し, 術後1年経過した現在も再発を認めていない。

## 考察

III期局所進行非小細胞肺癌は切除不能な症例が多く, 特にbulky N2, multistation N2, 重要臓器への浸潤のあ

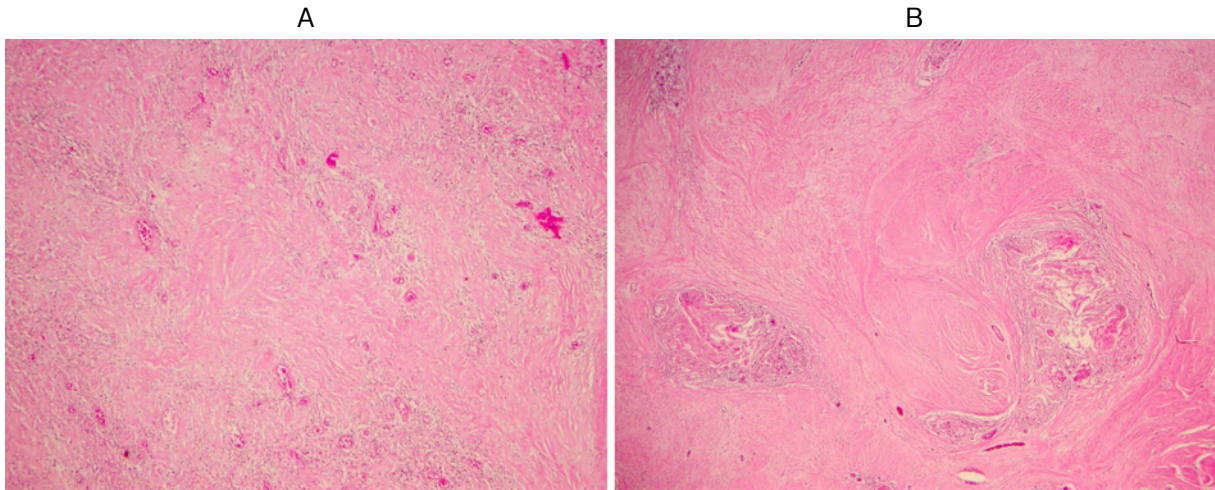


**Figure 1.** Chest CT in case 1. Chest CT performed before the administration of induction chemoradiotherapy shows a mass infiltrating the mediastinal fat tissue (arrow) and involved lymph nodes (No. 4L) (arrowhead) (A). Chest CT performed after the administration of induction therapy shows a reduction in tumor size and lymphadenopathy (B).

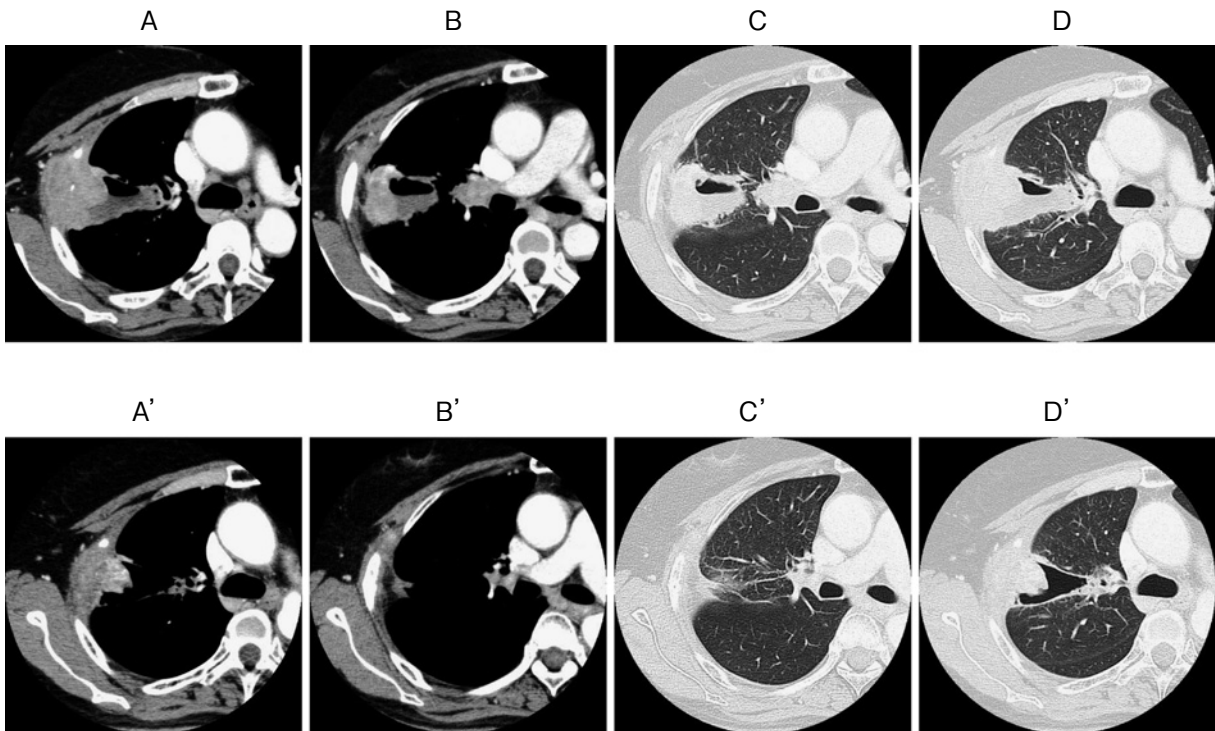


**Figure 2.** Macroscopic photograph of cross-sections of the tumor in case 1. The tumor was macroscopically replaced by fibrotic tissue.

る T4, 完全切除が困難な N3 症例では手術以外の治療が主体となる. 切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する治療は, 1990 年以前は放射線療法が主体であったが予後は不良であった. 1990 年代には奏効率の高い新規抗癌剤が出現し, 放射線単独療法と化学放射線療法を比較した第 III 相試験が行われ, メタアナリシスの結果, CDDP を含む化学放射線療法の生存率が放射線単独療法の生存率に比べ有意に良好であった. また化学療法単独に比べ長期生存率, 局所制御率が高いこと<sup>1</sup> が多くの臨床試験で報告されている. 現在では, 局所進行非小細胞肺癌の標準治療は化学放射線療法であると広く認知されている.<sup>2-7</sup> 放射線照射のタイミングに関しては, いくつかの第 III 相試験の結果, 逐次照射よりは同時照射のほうが生存率



**Figure 3.** Microphotographs of tumors in case 1 (A) and case 2 (B). All histopathologic findings show no residual carcinoma cells.



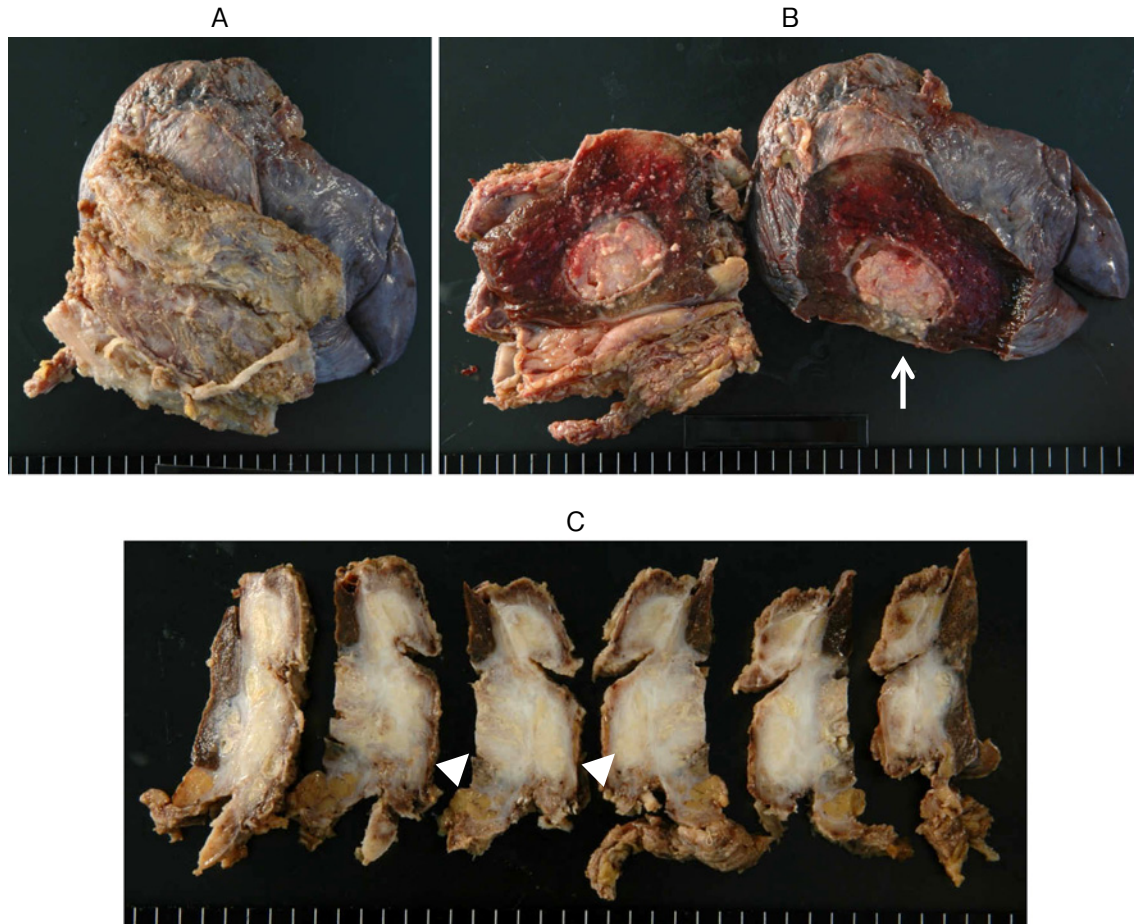
**Figure 4.** Chest CT in case 2. Chest CT performed before the administration of induction chemoradiotherapy shows a cavity-forming mass with chest wall and second, third and fourth rib invasion and hilar lymphadenopathy (A-D). Chest CT performed after the administration of induction therapy shows a reduction in tumor size and lymphadenopathy (A'-D').

の向上が期待されることが報告されている。<sup>8-10</sup> ただし同時照射では食道炎や骨髄毒性などの発生頻度が高くなることが報告されており、注意は必要である。

切除可能な III 期局所進行非小細胞肺癌に対しては、手術を中心に化学療法や放射線療法を加えた集学的治療

が一般的になりつつある。導入療法後の外科的切除の役割に関しては、Albain ら<sup>11</sup>によって、術前化学放射線療法+手術療法と根治的放射線療法を比較した第 III 相試験が報告されている。この試験では術前に pN2 が証明された IIIA 期非小細胞肺癌患者を対象とし、CDDP+





**Figure 5.** Macrophotograph of a tumor (A) and cross-section of a tumor in case 2 (B-C). The central part of the tumor was replaced by necrotic tissue (arrow) (B). The area of tumor infiltration in the chest wall was macroscopically replaced by fibrotic tissue (arrowheads) (C).

VP-16 全身投与と 45 Gy の放射線療法を同時に施行後、手術群と非手術群（総量 61 Gy までの放射線継続）に分けて検討している。結果は無再発生存が MST で（手術群 vs 非手術群 = 12.8 M vs 10.5 M ;  $P = 0.017$ ）と術前化学放射線療法 + 手術療法の優位性が示されたが、5 年生存率では（27% vs 20% ;  $P = 0.10$ ）と手術群で良い傾向があるものの有意差を認めなかったことから、外科的切除の意義は示されなかった。

しかし、この研究の問題点は手術関連死亡率が（手術群 vs 非手術群 = 8% vs 2%）と手術群で高いことである。特に肺全摘が施行された症例の 26% に手術関連死亡が認められ、肺全摘施行群の生存曲線は非手術群を下回っている。死亡原因としては ARDS（56%）が最も多く、次いで肺炎などの呼吸器合併症が 25% で、原因のほとんどが呼吸器系合併症であった。これに対し肺葉切除施行群の手術関連死亡率は 1% で、5 年生存率は（肺葉切除群 vs 非手術群 = 35% vs 18% ;  $P = 0.002$ ）と、肺葉切除群では生存率の有意な改善が認められている。したがって

CCRT が奏効した症例に対し外科的切除が意義を持つ可能性がある症例は、肺全摘が必要となるような高度な肺門病変を有する症例ではなく、肺葉切除まででおさまるような、いわゆる安全に切除ができる程度の症例ということが示唆された。

化学放射線療法における抗癌剤の選択では、プラチナ製剤を含む多剤併用療法が基本である。今回、我々が用いた S-1 + CDDP 同時併用化学放射線療法については、Ohyanagi ら<sup>12</sup>、Ichinose ら<sup>13</sup>によって切除不能な III 期非小細胞肺癌に対する S-1 + CDDP 同時併用化学放射線療法の第 II 相試験が報告されており、奏効率 87.5%、1 年生存率 89.5%、2 年生存率 56% と高い治療効果が示されている。また grade 3 以上の血液毒性、食道炎がそれぞれ 25%、10% に認められたが、毒性は軽度で 98% の症例で実施可能であった。このことから本療法の有効性と安全性が示されている。さらに扁平上皮癌および非扁平上皮癌という組織型別の治療効果も検討されているが、無増悪生存率および奏効率は同等で、全生存率について

も組織型別の有意差は認められなかったと報告されている。つまり、III期非小細胞肺癌に対するS-1+CDDP同時併用化学放射線療法は、扁平上皮癌と非扁平上皮癌に対して同程度の治療効果を期待できる可能性が示唆されている。

本症例においてはgrade 2までの血液毒性および食道炎が認められたのみで、比較的安全に施行された。治療効果についても2症例の組織型は、それぞれ扁平上皮癌、腺癌と異なるものの、いずれにおいても原発巣の著明な縮小とリンパ節転移の縮小が認められPRと効果判定された。術後の病理検査では、いずれも原発巣、リンパ節すべてにおいて癌細胞を認めず線維化しており、Ef3の組織学的効果が得られた。また2症例とも術後は合併症なく経過しており、本療法の安全性と有効性が示唆された。

以上より、S-1およびCDDPを用いた術前化学放射線療法は治療効果が高く有害事象が比較的軽度であることから、今後症例を重ね予後不良なIII期局所進行非小細胞肺癌に対する有効性と安全性をさらに検討していきたい。

## 結語

今回、我々はIII期局所進行肺癌に対しS-1およびCDDPを用いたCCRTを施行し、完全切除が可能となり組織学的にEf3が得られた2例を経験した。2例とも術後1年以上の間無再発生存しており、S-1とCDDPによるCCRTが局所進行非小細胞肺癌の術前治療として有用である可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Kubota K, Furuse K, Kawahara M, Kodama N, Yamamoto M, Ogawara 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.
2. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1990;323:940-945.
3. 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.
4. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinou V, Tsaroucha E, et al. Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:2602-2609.
5. Negoro S, Masuda N, Takada Y, Sugiura T, Kudoh S, Katakami N, et al. Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003;88:335-341.
6. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:122-130.
7. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16:2459-2465.
8. Farray D, Mirkovic N, Albain KS. Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3257-3269.
9. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:2692-2699.
10. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1452-1460.
11. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:379-386.
12. Ohyanagi F, Yamamoto N, Horiike A, Harada H, Kozuka T, Murakami H, et al. Phase II trial of S-1 and cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2009;101:225-231.
13. Ichinose Y, Seto T, Sasaki T, Yamanaka T, Okamoto I, Takeda K, et al. S-1 plus cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial (West Japan Thoracic Oncology Group 3706). *J Thorac Oncol*. 2011;6:2069-2075.