

CASE REPORT

全身化学療法後にサルベージ手術を行なった 局所進行非小細胞肺癌の1例

星野英久¹・石川亜紀¹・天野雅子²・
松島秀和²・安達章子³・門山周文¹

Salvage Surgery for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer After Chemotherapy: a Case Report

Hidehisa Hoshino¹; Aki Ishikawa¹; Masako Amano²;
Hidekazu Matsushima²; Akiko Adachi³; Chikabumi Kadoyama¹

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Pathology, Saitama Red Cross Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** There are no definitive guidelines regarding the use of salvage surgery for treating non-small cell lung cancer. We herein report a case of salvage surgery for locally advanced pulmonary adenocarcinoma in which the patient had initially not been a candidate for surgery and was treated with chemotherapy. **Case.** A 71-year-old female was diagnosed with primary pulmonary adenocarcinoma, stage cT1bN3M0 (IIIB). She received chemotherapy consisting of six cycles of cisplatin and docetaxel as the first-line treatment and chemotherapy consisting of six cycles of carboplatin and pemetrexed as the second-line treatment, which resulted in a partial response. Although chemotherapy consisting of six cycles of pemetrexed alone was added due to relapse of the primary pulmonary lesion, the treatment had no effect. Because PET demonstrated no abnormal accumulation, except in the primary pulmonary lesion, we performed left upper lobectomy with plasty of the pulmonary artery under a stage of ycT1aN0M0 (IA). The patient received additional radiation therapy consisting of 50 Gy because the pathological stage was ypT1aN2M0 (IIIA). Currently, at one year after the salvage surgery, she shows no signs or symptoms of recurrence. **Conclusion.** Although a watchful wait-and-see approach is needed in the present case, the results suggest that salvage surgery has the potential to be used for local management in some inoperable locally advanced lung cancer patients. However, the indication for surgery must be determined taking into account the balance between curability and operative stress in each case.

(JJLC. 2013;53:270-276)

KEY WORDS — Locally advanced non-small cell lung cancer, Chemotherapy, PET, Salvage surgery

Reprints: Hidehisa Hoshino, Department of Thoracic Surgery, Saitama Red Cross Hospital, 8-3-33 Kamiyochiai, Chuo-ku, Saitama 338-8553, Japan (e-mail: hihoshino-ths@umin.org).

Received April 2, 2013; accepted July 5, 2013.

要旨 — **背景.** 非小細胞肺癌に対するサルベージ手術に明確なガイドラインはない。今回、手術適応のない局所進行肺腺癌に対し全身化学療法後にサルベージ手術を行なった1例を経験したので、報告する。**症例.** 71歳、女性。左上葉肺腺癌 cT1bN3M0 (IIIB) に対しシスプラチン+ドセタキセルによる全身化学療法を6コース、カルボプラチン+ペメトレキセドによる全身化学療法を6

コース施行し、partial response が得られた。その後、原発巣が再増大し、ペメトレキセド単剤による全身化学療法が6コース施行されたが奏効せず、PET 検査では原発巣に異常集積を認めるのみであったため、ycT1aN0M0 (IA) の診断で肺動脈形成を伴う左上葉切除術を行なった。術後病理で ypT1aN2M0 (IIIA) と診断されたため、放射線治療 (50 Gy) を追加した。術後1年経過したが無

さいたま赤十字病院¹呼吸器外科, ²呼吸器内科, ³病理部。
別刷請求先: 星野英久, さいたま赤十字病院呼吸器外科, 〒338-8553 さいたま市中央区上落合 8-3-33 (e-mail: hihoshino-ths@umin.org)。

org)。
受付日: 2013年4月2日, 採択日: 2013年7月5日。

再発生存中である。**結論**。本症例に関しては、今後の嚴重な経過観察が必要と考える。手術適応のない局所進行肺癌においてもサルベージ手術により、局所制御が得られる可能性が示唆された。ただし、その適応については、

根治性と手術侵襲のバランスから個々に判断する必要がある。

索引用語——局所進行非小細胞肺癌，全身化学療法，PET，サルベージ手術

はじめに

サルベージ手術とは、切除の対象とならない症例に対して化学療法や放射線療法，または両者併用療法を行なった後に、残存あるいは再発した病変を切除しようとするものであり、限局性小細胞肺癌での意義が報告されている。^{1,2} 非小細胞肺癌に対するサルベージ手術も報告されているが、^{3,8} その意義は明らかではない。今回、手術適応のない局所進行肺腺癌に対し全身化学療法を行ない治療効果が得られるも、その後に化学療法に対する耐性を示したためサルベージ手術を行なった1例を経験したので、報告する。

症 例

症例：71歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：42歳時に乳腺症で手術。

家族歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：30本/日×35年（25～60歳）。

現病歴：2009年9月の健診で胸部異常陰影を指摘され、2010年1月近医を受診した。胸部CTで左S¹⁺²に結節陰影を認め、気管支鏡下生検で肺腺癌の診断となった。肺門・縦隔リンパ節腫脹を認め、治療目的に2010年2月前医から紹介された。

治療開始前現症：特記すべき所見なし。

治療開始前検査所見：血算，生化学に異常は認めず。腫瘍マーカーはCEA 18.4 ng/mlと上昇していた。

胸部単純X線写真（Figure 1）：左上肺野に淡い索状陰影を認めた。

胸部造影CT（Figure 2）：左S¹⁺²胸膜下に22×19 mmの、周囲に斑状陰影と胸膜陥入像を伴う結節陰影を認めた。#2R，#3a，#4R，#5，#6，#13リンパ節腫脹を認め、リンパ節転移が疑われた。

呼吸器内科初診時診断・方針：左上葉肺腺癌（cT1bN3M0）Stage IIIBの診断となり、気管支鏡下生検検体のEGFR mutationは陰性であったため、全身化学療法の方針となった。

治療経過：2010年3月よりシスプラチン（80 mg/m²）およびドセタキセル（60 mg/m²）による全身化学療法を6コース行ない、partial response（以下PR）が得られた。

その後、縦隔リンパ節の増大とともにCEAが上昇傾向となったため、2nd lineとしてカルボプラチン（AUC：5）およびペメトレキセド（500 mg/m²）による全身化学療法を6コース行ない、PRが得られた（Figure 3）。CEAも4.1 ng/mlと正常値化した。以後経過観察されていたが、左上葉原発巣が再増大し、ペメトレキセド単剤（500 mg/m²）による全身化学療法が6コース行なわれたが奏効せず、PET検査では左上葉原発巣に異常集積を認めるのみであったため、2012年4月手術目的に当科紹介となった。

呼吸器外科紹介時現症：特記すべき所見なし。

術前検査所見：Hb 10.4 g/dlと軽度の貧血と、BUN 27 mg/dl，Cr 1.4 mg/dlと腎機能障害を認めた。腫瘍マーカーはCEA 8.2 ng/mlと軽度上昇していた。

胸部CT（Figure 4）：左S¹⁺²胸膜下に16×12 mmの斑状陰影を認めた。他肺野に明らかな病変は認めず、治療前に腫脹していたリンパ節も全て著明に縮小していた。

FDG-PET（Figure 5）：左上葉原発巣にSUVmax：2.53の異常集積を認めるのみであり、他部位に明らかな異常集積は認めなかった。

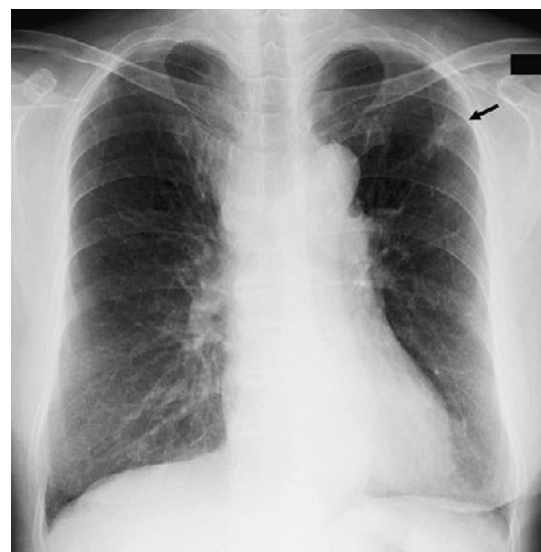


Figure 1. A chest radiograph showed a trabecular shadow (arrow) in the left upper lung field.

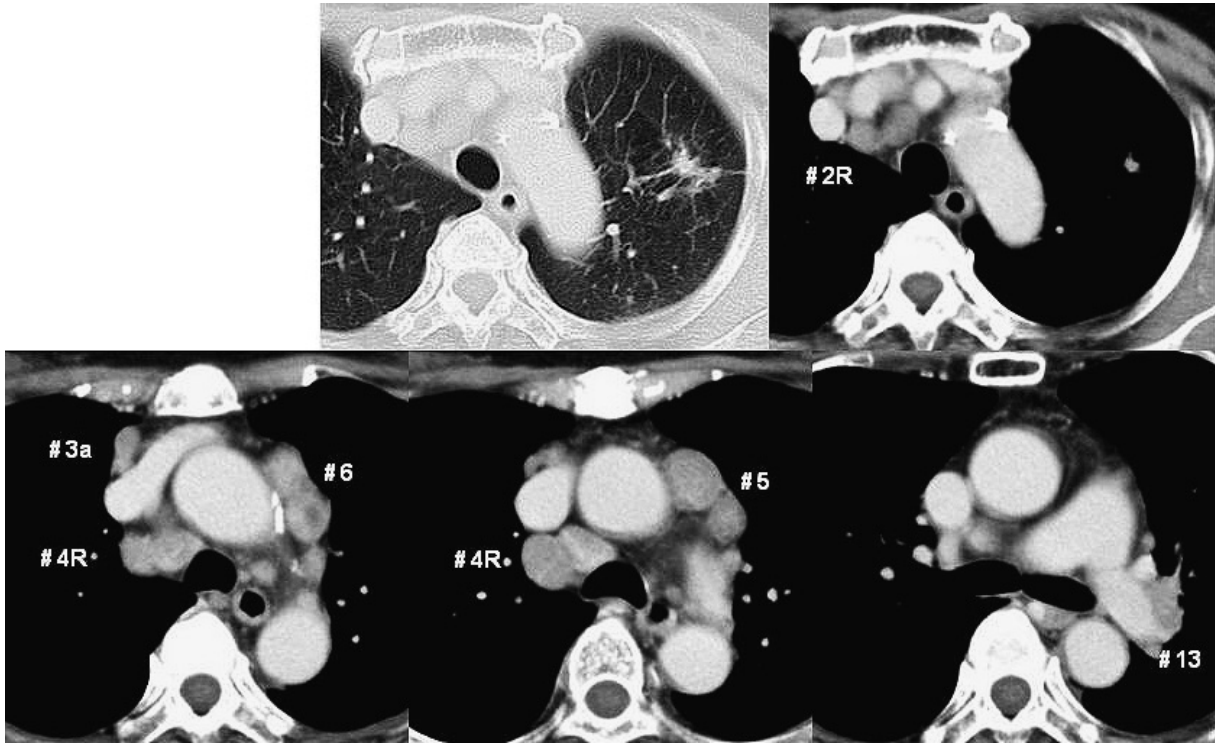


Figure 2. Chest computed tomography performed at the time of the initial examination showed a primary tumor in S1+2 of the left upper lobe and swelling of multiple lymph nodes (No. 2R, 3a, 4R, 5, 6 and left 13).

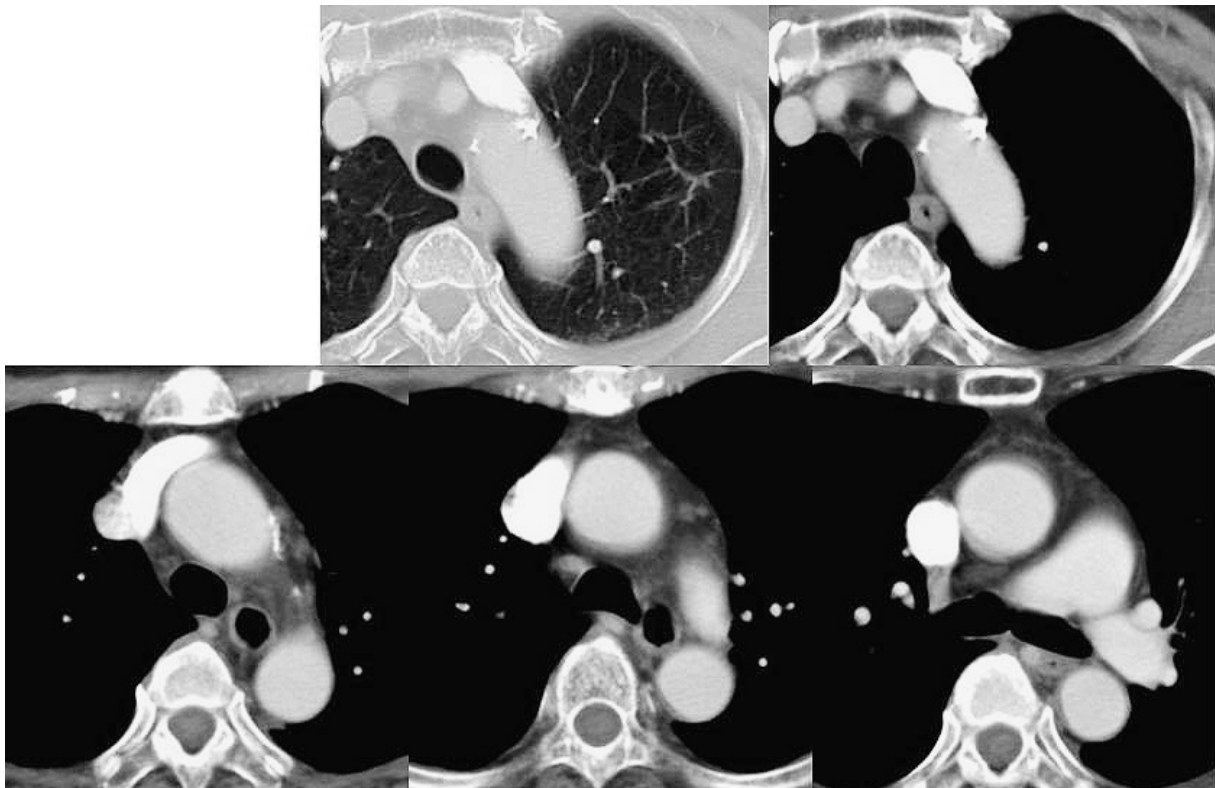


Figure 3. Chest computed tomography performed following the administration of the second-line chemotherapy revealed a good treatment effect. The primary tumor and lymph nodes had markedly reduced in size.

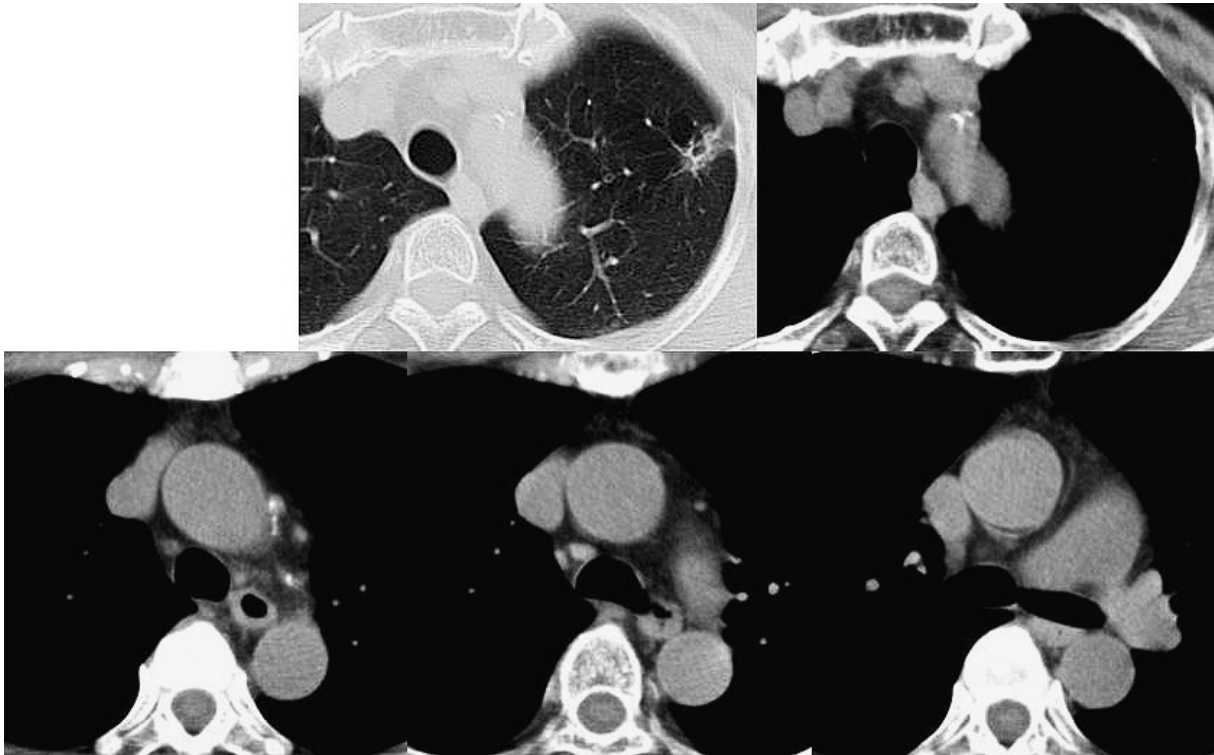


Figure 4. Chest computed tomography performed at the time of surgery. The primary tumor had progressed; however, the lymph nodes remained stable.

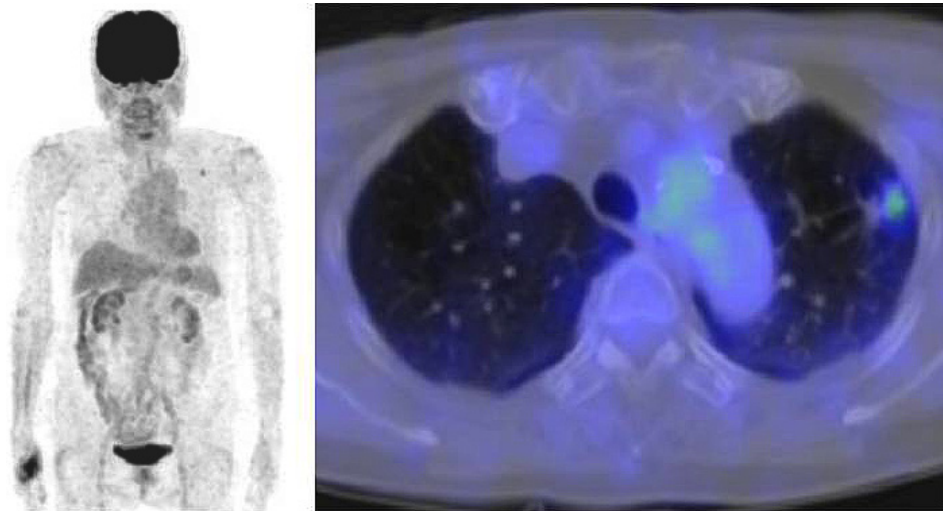


Figure 5. FDG-PET/CT revealed abnormal accumulation in the primary tumor in the left S¹⁺² (SUVmax: 2.53). There was no abnormal accumulation in other regions, including the mediastinal and hilar lymph nodes.

術前病期診断・治療方針：長期にわたり全身化学療法が行なわれており、これ以上の全身化学療法の継続が困難であったこと、PET検査で左上葉原発巣に異常集積を認めるのみであったことから、切除により局所制御が得られる可能性があるかと判断され、また、本人、家族から手

術の同意が得られたため、左上葉肺腺癌（ycT1aN0M0）Stage IAの診断で、2012年4月サルベージ手術を行なった。

手術所見：左前側方切開、第4肋間開胸でアプローチし、左S¹⁺²胸膜下に腫瘍を確認した。胸腔内に胸水、播

種は認めず、可視範囲に明らかなリンパ節腫脹は認めなかった。治療前に腫脹していたリンパ節の部位は瘢痕様の組織であり、#13リンパ節の部位では左肺動脈本幹と

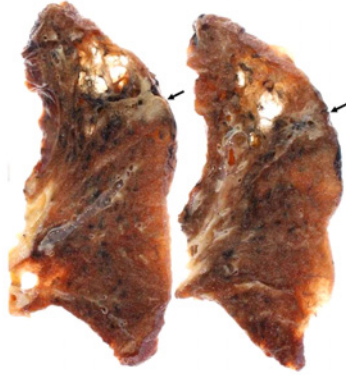


Figure 6. The resected specimen exhibited a whitish nodule (arrows) measuring 15 mm in diameter in S¹⁺² of the left upper lobe.

癒着を認めたため、左肺動脈本幹を、A³分枝より中枢とA⁶分枝の手前にそれぞれ鉗子をかけて遮断し、肺動脈の一部を合併切除し、左上葉切除+ND2aを施行した。ヘパリン化は行なわず肺動脈欠損部は4-0ポリプロピレン糸で直接縫合して閉鎖した。気管支の切離は、肺動脈遮断に先行して自動縫合器を使用し、気管支断端の被覆は行なわなかった。手術時間234分、出血量75gであった。

摘出標本所見 (Figure 6) : 左S¹⁺²胸膜下に15×15 mmの白色調の腫瘍を認めた。

病理組織所見 (Figure 7) : 組織学的には、高分化な混合型(腺房型+乳頭型)腺癌であり、一部に瘢痕形成を認めた。治療効果はEflaであり、肺動脈切除断端は陰性であった。治療前に腫脹していた#5、#13リンパ節と考えられた瘢痕組織に腫瘍細胞は認めなかったが、#6リンパ節に腫瘍細胞を認め、ypT1aN2M0 Stage IIIAと診断された。

術後経過 : 術後経過良好で、第13病日に軽快退院となったが、ypN2であったため、局所制御目的に、術後第42病日より対側縦隔も含め放射線照射(50 Gy)を追加し

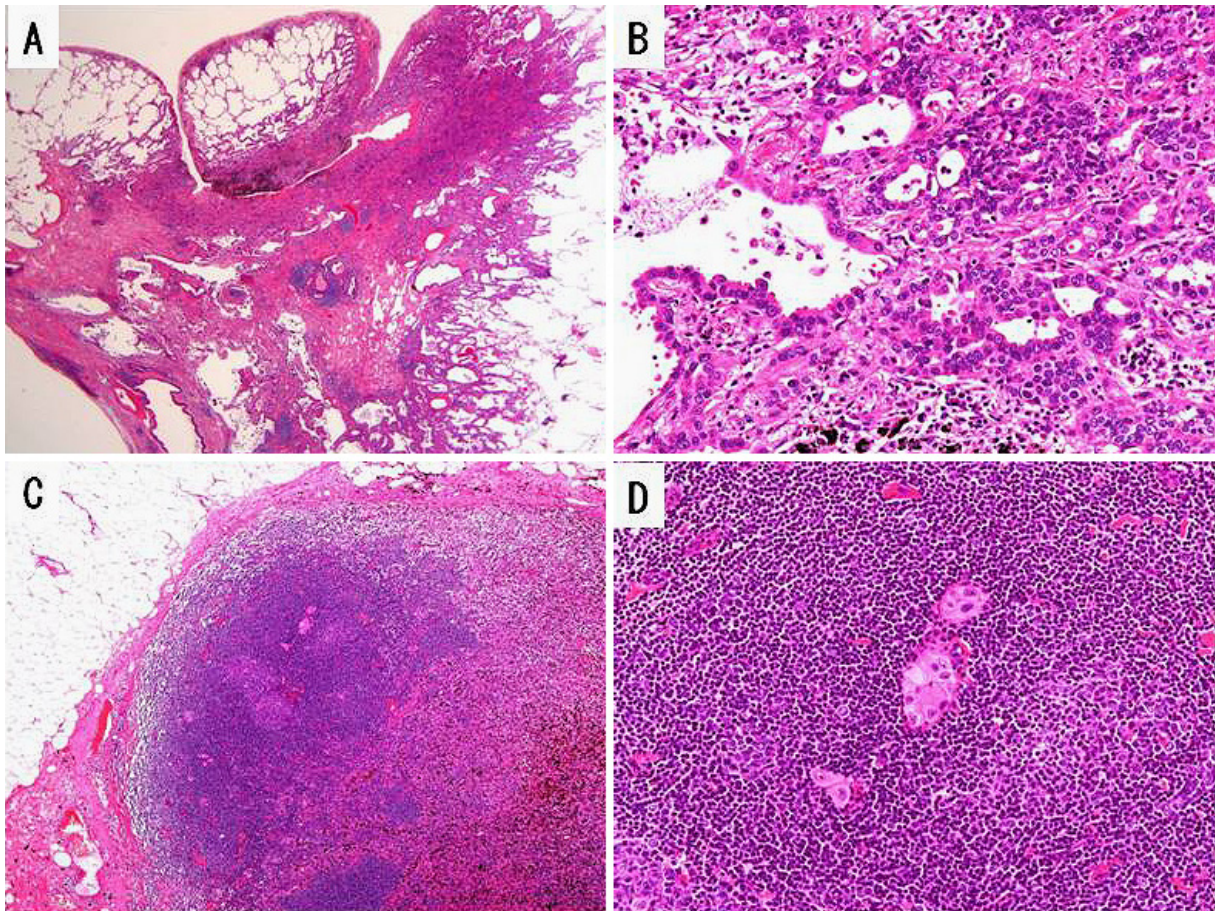


Figure 7. The primary lung tumor was diagnosed histologically as adenocarcinoma (A) (HE staining, ×1), (B) (HE staining, ×20). A few tumor cells were present in the No. 6 lymph node (C) (HE staining, ×10), (D) (HE staining, ×20).

た。術後1年経過したが、明らかな再発、再燃は認めていない。

考 察

原発性肺癌の中でN3症例は、予後不良でありほとんど長期生存が望めないとされており、⁹手術例における術後5年生存率は、c-anyTN3M0で11.7%、p-anyTN3M0で3.4%と報告されている。¹⁰N3症例の中にも、3群リンパ節郭清例や、化学放射線療法後のサルベージ手術施行例で長期生存を認めたとの報告^{7,11}もあるが、原則、手術不能で根治的胸部放射線治療が可能な局所進行非小細胞肺癌患者には、シスプラチンを含む化学放射線療法を行なうよう強く勧められる(グレードA)とされている。¹²

本症例は、発見時に対側縦隔リンパ節転移を認めており、化学放射線療法の適応と考えられたが、本人、家族と主治医との相談の結果、全身化学療法が行なわれた。幸いにもcomplete responseに近いPRが得られたが、その後の経過観察中原発巣のみが再増大を認めた。追加の全身化学療法が行なわれたが奏効せず、長期にわたり化学療法が行なわれていたことから、これ以上の化学療法の継続は困難と判断された。全身化学療法によりリンパ節転移巣は制御されており、また初回治療開始から2年経過するも遠隔転移を認めなかったことから、局所制御目的にサルベージ手術を行なった。

サルベージ手術とは、切除の対象とならない症例に対して化学療法±放射線療法を行なった後に、残存あるいは再発した病変を切除しようとするものであり、限局性小細胞肺癌での意義が報告されている。¹²手術適応外として治療された非小細胞肺癌に対するサルベージ手術も報告されており、³⁻⁸Baumanら⁴は、手術適応外とされ放射線療法をfull dose(中央値63.9 Gy)受けた24例(うち22例は化学療法併用)に対する手術療法の成績として、1例がARDSで死亡したが、中央生存期間は30カ月と比較的良好であり、中でも残存病巣の再燃がFDG-PETのみで指摘された症例の予後が良い、と報告している。しかし、計画した集学的治療と異なりサルベージ手術では、原発巣に根治的放射線療法がなされており、手術も照射から2カ月以上経過後に施行されることが多いため、原発巣組織の高度な線維化を促し、出血量の増加、気管支断端瘻のリスク増大、手術時間の延長につながるなどの問題点も指摘しており、⁴実際、組織の高度な線維化のため切除に難渋した症例が報告されている。^{5,6,8}また、手術を前提とした導入療法と比較すると前治療が濃厚となるだけに、免疫能の低下など手術侵襲に耐えうる患者因子により、その適応症例はかなり限定されると考えられており、³手術適応に関しては慎重に判断する必要がある。

ある。

本症例においては、腫瘍因子として、CTおよびPET検査でリンパ節転移巣が制御されており、また初回治療開始から2年経過するも遠隔転移を認めなかったことより、手術により局所制御が得られる可能性があることと判断されたこと、患者因子として、長期抗がん剤治療により軽度の貧血と腎機能障害を認めていたが、耐術可能と判断されたこと、さらに本人、家族からの了解が得られたため、サルベージ手術を行なった。手術のアプローチとしては、対側縦隔リンパ節郭清のための胸骨正中経路も考慮されたが、手術侵襲を考慮して2群リンパ節までの郭清とし、術後の病理診断に基づき対側縦隔リンパ節の治療方針を決定する方針として、左開胸アプローチにて手術を行なった。実際、リンパ節存在部位は癒着化した組織であり、肺動脈の形成を要したが手術は安全に施行し得た。また術後合併症も認めず第13病日に軽快退院となった。反省点としては、今回気管支切離部に明らかな線維化所見を認めなかったため、気管支断端の被覆を行なわなかったが、気管支断端瘻のリスクを考慮すると気管支断端の被覆を行なうべきであったと考える。

治療前に腫脹していた#5、#13リンパ節と考えられた癒着組織に腫瘍細胞は認めなかったが、#6リンパ節にわずかに腫瘍細胞を認めた。リンパ節転移診断におけるPET検査の有用性は示されているが、¹³本症例では、術前のPET検査では原発巣のみの異常集積であり、リンパ節に異常集積は認めなかった。腫瘍の細胞密度が低いことが原因でPET偽陰性となりうること¹⁴を考慮すると、特に術前に治療が行なわれた症例では、PET陰性であっても腫瘍細胞が存在する可能性を念頭に入れておく必要がある。サルベージ手術に際しては、手術侵襲を考慮するとともに、より根治性を追求した手術を行なう必要がある。本症例においては、わずかであるが病理組織学的にリンパ節転移が確認されたため、局所制御目的に対側縦隔も含めた放射線照射を追加した。術後1年経過するも明らかな再発、再燃は認めておらず、現時点ではサルベージ手術の目的を果たしているものと考えられる。

結 語

手術適応のない局所進行肺腺癌に対し、全身化学療法後にサルベージ手術を行なった1例を経験した。本症例に関しては、今後の厳重な経過観察が必要と考えるが、サルベージ手術により局所制御が得られる可能性が示唆された。現時点では非小細胞肺癌に対するサルベージ手術に明確なガイドラインはなく、その適応については、根治性と手術侵襲のバランスから個々に判断する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第53回日本肺癌学会総会（2012年11月、岡山）にて発表した。

REFERENCES

1. Shepherd FA, Ginsberg R, Patterson GA, Feld R, Goss PE, Pearson FG, et al. Is there ever a role for salvage operations in limited small-cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:196-200.
2. Szczesny TJ, Szczesna A, Shepherd FA, Ginsberg RJ. Surgical treatment of small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2003;30:47-56.
3. 卜部憲和, 影山善彦, 渡部克也. salvage surgery を施行した扁平上皮癌の1例. 日呼外会誌. 1999;13:858-861.
4. Bauman JE, Mulligan MS, Martins RG, Kurland BF, Eaton KD, Wood DE. Salvage lung resection after definitive radiation (> 59 Gy) for non-small cell lung cancer: surgical and oncologic outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86:1632-1639.
5. Hishida T, Nagai K, Mitsudomi T, Yokoi K, Kondo H, Horinouchi H, et al. Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:e69-e71.
6. 西田沙貴, 小田 誠, 松本 勲, 田村昌也, 早稲田龍一, 渡邊 剛. 100 Gy の化学放射線療法後に右上葉サルベージ切除術を施行した1例. 日呼外会誌. 2011;25:418-423.
7. 塩田広宣, 安川朋久, 平井文子, 千代雅子, 由佐俊和, 齋藤幸雄. 化学放射線療法後, 体外循環下にサルベージ手術を施行した局所進行扁平上皮肺癌の1例. 肺癌. 2012;52: 300-304.
8. Hashimoto K, Horinouchi H, Ohtsuka T, Kohno M, Izumi Y, Hayashi Y, et al. Salvage surgery for a super-responder by gefitinib therapy for advanced lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60:851-854.
9. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:440-447.
10. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1759-1764.
11. 武 彰, 羽田圓城, 村山史雄, 蘇原泰則, 長谷川嗣夫, 吉田一郎. R3 郭清にて長期生存を得られた右 N3 肺腺癌の1例. 肺癌. 1992;32:925-929.
12. 肺癌診療ガイドライン(2012年版). 日本肺癌学会, 編集. <http://www.haigan.gr.jp>
13. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol.* 1998;16:2142-2149.
14. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, Sakurai A, Seki H, Nambu Y, et al. FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl Med Commun.* 2000;21:707-714.