

CASE REPORT

限局型小細胞肺癌治療後に非小細胞肺癌が発生し 治癒切除しえた3例

藤原俊哉¹・西川仁士¹・稲田順也²・
金原正志²・小谷一敏¹・松浦求樹¹

Three Resected Cases of Non-small Cell Lung Cancer Following Successful Treatment for Limited-stage Small Cell Lung Cancer

Toshiya Fujiwara¹; Hitoshi Nishikawa¹; Junya Inata²;
Masashi Kanehara²; Kazutoshi Kotani¹; Motoki Matsuura¹

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, Hiroshima City Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** It is well known that patients undergoing treatment for small cell lung cancer are at a high risk for developing secondary primary tumors. We herein report three resected cases of non-small cell lung cancer that developed following successful treatment for limited-stage small cell lung cancer (LD-SCLC). **Case 1.** A 63-year-old male received concurrent chemoradiotherapy for LD-SCLC in the middle lobe. He achieved a clinical complete response (CR) and underwent prophylactic cranial irradiation (PCI); he showed no signs of recurrence for five years. On an annual follow-up examination, chest computed tomography (CT) revealed a solid nodule in the left lower lobe. We performed left basal segmentectomy. A histopathological examination of the resected specimen revealed stage IA squamous cell carcinoma. **Case 2.** An 81-year-old male underwent right lower lobectomy for poorly differentiated carcinoma. He received adjuvant chemotherapy based on a final pathological diagnosis of LD-SCLC. Fifteen years later, chest CT revealed mixed ground glass nodules in the left upper lobe during follow-up for another disease. He underwent left upper segmentectomy. The histopathological diagnosis revealed stage IB multiple adenocarcinoma. **Case 3.** A 60-year-old woman received chemotherapy and sequential radiotherapy for LD-SCLC in the bronchus intermedius. She achieved a clinical CR and underwent PCI. Eight years later, CT revealed a pulmonary nodule in the right lower lobe. Positron emission tomography demonstrated uptake of fluorodeoxyglucose in the subcarinal lymph node. She underwent right lower lobectomy and was diagnosed with stage IIIA adenocarcinoma. All subjects were in good health, with no episodes of recurrence. **Conclusions.** Providing careful follow-up is necessary in order to detect second malignancies in patients with small cell lung cancer who survive for longer periods.

(JLCC. 2013;53:760-766)

KEY WORDS — Small cell lung cancer, Secondary cancer, Radiation therapy, Chemotherapy

Reprints: Toshiya Fujiwara, Department of Thoracic Surgery, Hiroshima City Hospital, 7-33 Moto-machi, Naka-ku, Hiroshima 730-8518, Japan (e-mail: toshiyaf@pg7.so-net.ne.jp).

Received June 5, 2013; accepted August 14, 2013.

要旨 — **背景.** 小細胞肺癌治療後、二次癌の発生相対危険度は高い。 **症例 1.** 63 歳、男性。右中葉原発限局型小細胞肺癌 (LD-SCLC) に対し同時併用放射線化学療法を行った。画像上 CR となり、予防的全脳照射を行った。5 年後、再発は認めなかったが、対側肺に CT 上充実性結節が出現した。左底区域切除を施行し、術後診断は扁平上

皮癌、p-stage IA であった。 **症例 2.** 81 歳、男性。低分化肺癌の診断で右下葉切除施行。術後病理検査で LD-SCLC と診断。術後補助化学療法を施行した。15 年後、他疾患通院中に CT で対側肺に多発する混合型スリガラス影を認めた。左上区域切除を施行し、術後診断は腺癌、p-stage IB であった。 **症例 3.** 60 歳、女性。前医で中間気管支幹

広島市立広島市民病院¹呼吸器外科、²呼吸器内科。

別刷請求先: 藤原俊哉, 広島市立広島市民病院呼吸器外科,
〒730-8518 広島市中区基町 7-33 (e-mail: toshiyaf@pg7.so-net.ne.jp).

jp).

受付日: 2013 年 6 月 5 日, 採択日: 2013 年 8 月 14 日。

原発 LD-SCLC に対し、化学療法と逐次的胸部放射線照射を行った。画像上 CR となり、予防的全脳照射を行った。8 年後、CT にて肺結節が出現、PET で同結節と気管分岐下リンパ節に FDG 集積を認めた。右下葉切除を施行し、術後診断は腺癌、p-stage IIIA であった。全例無再

発生存中である。結論、小細胞肺癌治療後、長期生存例に対して注意深い観察が必要であると考えられた。

索引用語——小細胞肺癌、二次癌、放射線治療、化学療法

はじめに

小細胞肺癌治療後の二次癌の発生相対危険度は高く、治療が困難なことも多い。

症 例

症例 1：63 歳、男性。

主訴：無症状。

既往歴：5 年前 右小細胞肺癌。

喫煙歴：20 本/日、40 年間。

現病歴：5 年前、限局型小細胞肺癌(中葉原発、上中葉間リンパ節 (#11s) 転移) cT2N1M0 stage IIB に対し、同時併用放射線化学療法 (cisplatin (CDDP) + etoposide (VP-16)3 コース、radiation therapy (RT)50 Gy) を行った (Figure 1)。画像上 complete response (CR) となり、pro GRP が陰性化したため、予防的全脳照射 (30 Gy) を行った。治療後 5 年目の CT で対側肺に 16 mm 大の充実性結節が出現しており、二次肺癌が疑われた。

血液・生化学検査成績：SCC 抗原 2.4 ng/ml と軽度上

昇を認めた。他には、pro GRP 値も含めて明らかな異常を認めなかった。

肺機能検査：軽度の閉塞性換気障害を認めた。

胸部 CT (Figure 2a, 2b)：右肺中葉の治療部位に癒痕状変化を認めた。左肺下葉 S¹⁰ に 16 mm 大の充実性結節を認めた。

気管支鏡：明らかな悪性所見はえられなかった。

PET-CT：左肺 S¹⁰ の結節に standardized uptake value (SUV) max 3.8 の fluorodeoxyglucose (FDG) の異常集積を認めた。

以上より、肺癌の疑いで手術の方針とした。

手術所見：術中針生検にて扁平上皮癌と診断されたため、胸腔鏡補助下左底区域切除およびリンパ節郭清 (ND2a-2) を施行した。術式としては、閉塞性換気障害があったこと、20 mm 以下の末梢性病変であったことから、区域切除を選択した。術後診断は扁平上皮癌、pT1aN0M0 stage IA であった (Figure 2c)。

術後経過：術後 3 年経過し、無再発で経過観察中である。

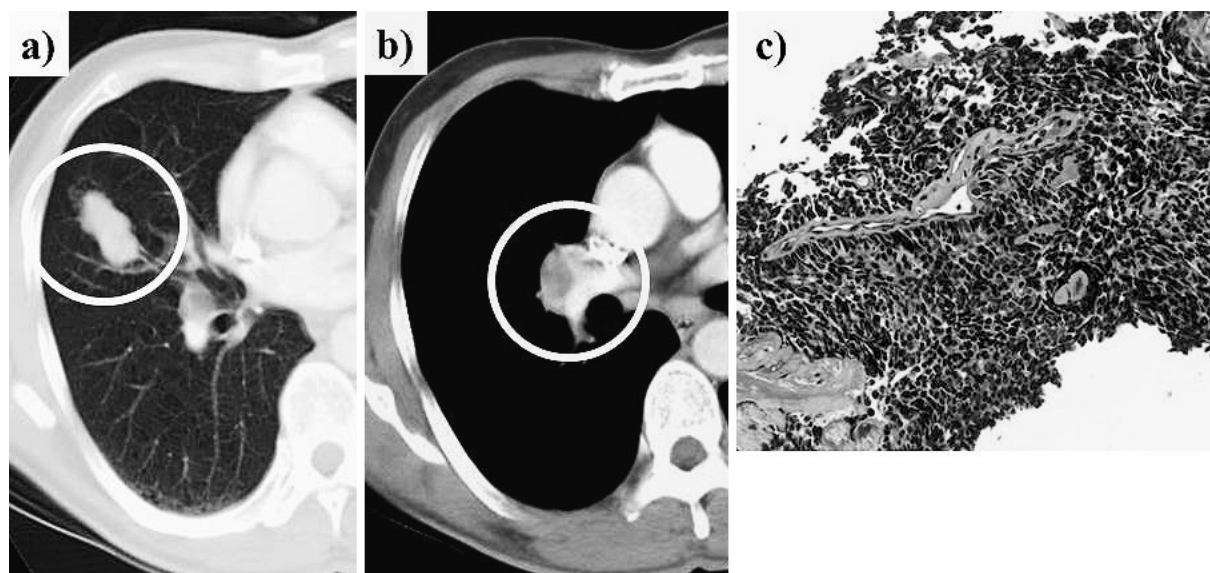


Figure 1. a, b) Chest CT 5 years before treatment for small cell cancer showed a well-defined solid nodule in the middle lobe and interlobular lymph node swelling. c) Microscopic findings showed small cell carcinoma. HE staining, $\times 40$.

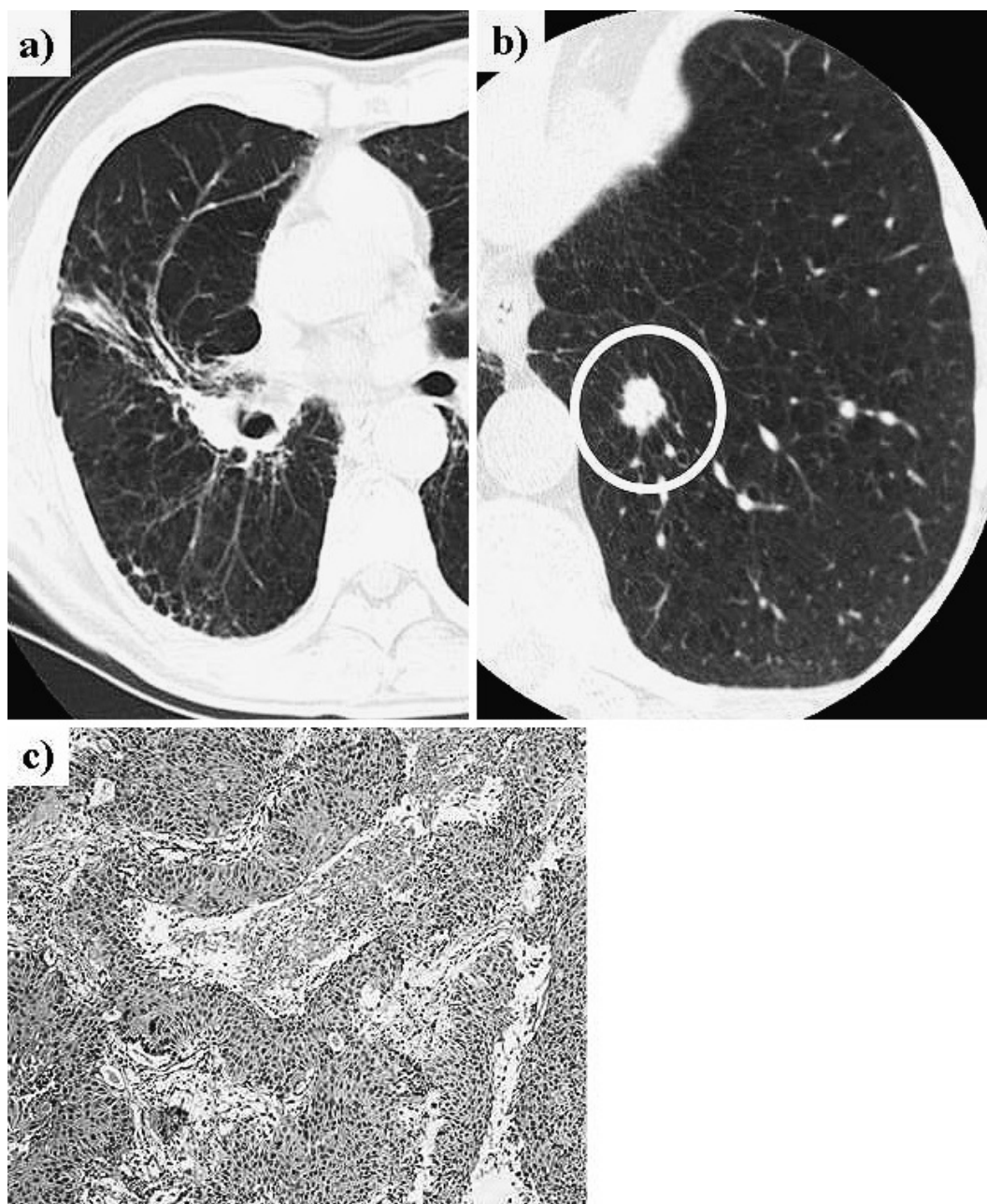


Figure 2. a, b) Chest CT showed fibrous scar in the middle lobe and a well-defined solid nodule in the left basal segment. c) Microscopic findings showed squamous cell carcinoma. HE staining, $\times 40$.

症例 2：81 歳，男性。

主訴：無症状。

既往歴：15 年前 右小細胞肺癌，5 年前～ 心房細動にて warfarin 内服中，胃潰瘍。

喫煙歴：30～40 本/日，40 年間。

現病歴：15 年前，低分化肺癌の疑いで右下葉切除施行。術後の病理検査で限局型小細胞肺癌，stage IA と診断。術後補助化学療法 (CDDP+VP-16 2 コース) を施行した。他疾患で通院中に CT で対側肺に異常影を認め、当

科紹介となった。

血液・生化学検査成績：明らかな異常を認めなかった。

肺機能検査：正常。

胸部 CT (Figure 3a, 3b)：左肺 S¹⁺² に 32 mm 大，S³ に 27 mm 大の，混合型スリガラス影を認めた。

PET-CT：左肺 S¹⁺² の結節に SUV max 1.7，S³ の結節に SUV max 2.3 の，軽度の FDG 集積を認めた。

以上より，肺癌の疑いで手術の方針とした。

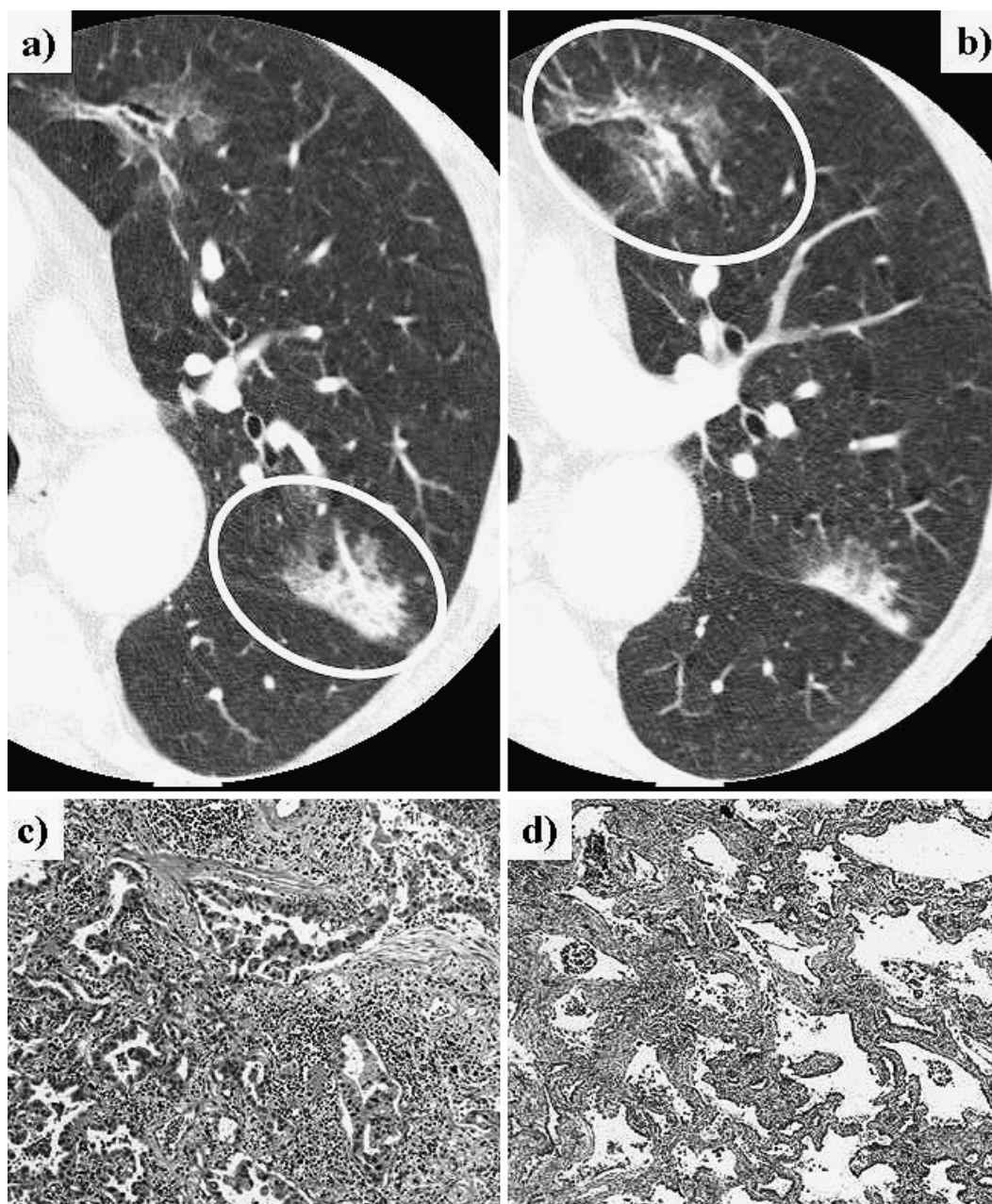


Figure 3. a, b) Chest CT showed multiple mixed ground glass nodules in the left upper segment. c, d) Microscopically, both tumors were diagnosed as adenocarcinoma. HE staining, $\times 40$.

手術所見：胸腔鏡補助下左上区域切除およびリンパ節郭清（ND2a-1）を施行した。対側下葉切除後であったことから区域切除を選択した。術後診断は腺癌，pT2a(M) N0M0 stage IBであった（Figure 3c, 3d）。

術後経過：warfarin でコントロールし，第24病日に退院したが，1ヶ月後心不全にて再入院し，3日間人工呼吸管理を行った。その後2年経過し，無再発生存中である。

症例3：60歳，女性。

主訴：無症状。

既往歴：22年前 子宮筋腫，卵巣嚢腫，9年前 大腸癌，8年前 小細胞肺癌。

喫煙歴：なし。

現病歴：8年前，前医で限局型小細胞癌（中間気管支幹原発，stage IIIA）に対して化学療法（CDDP+VP-16）と逐次的胸部放射線照射（RT 39.6 Gy）を行った。画像上CRとなり，予防的全脳照射 30 Gy を行った。以後，検診を受診していたが，CT 上右肺に結節が出現したため当

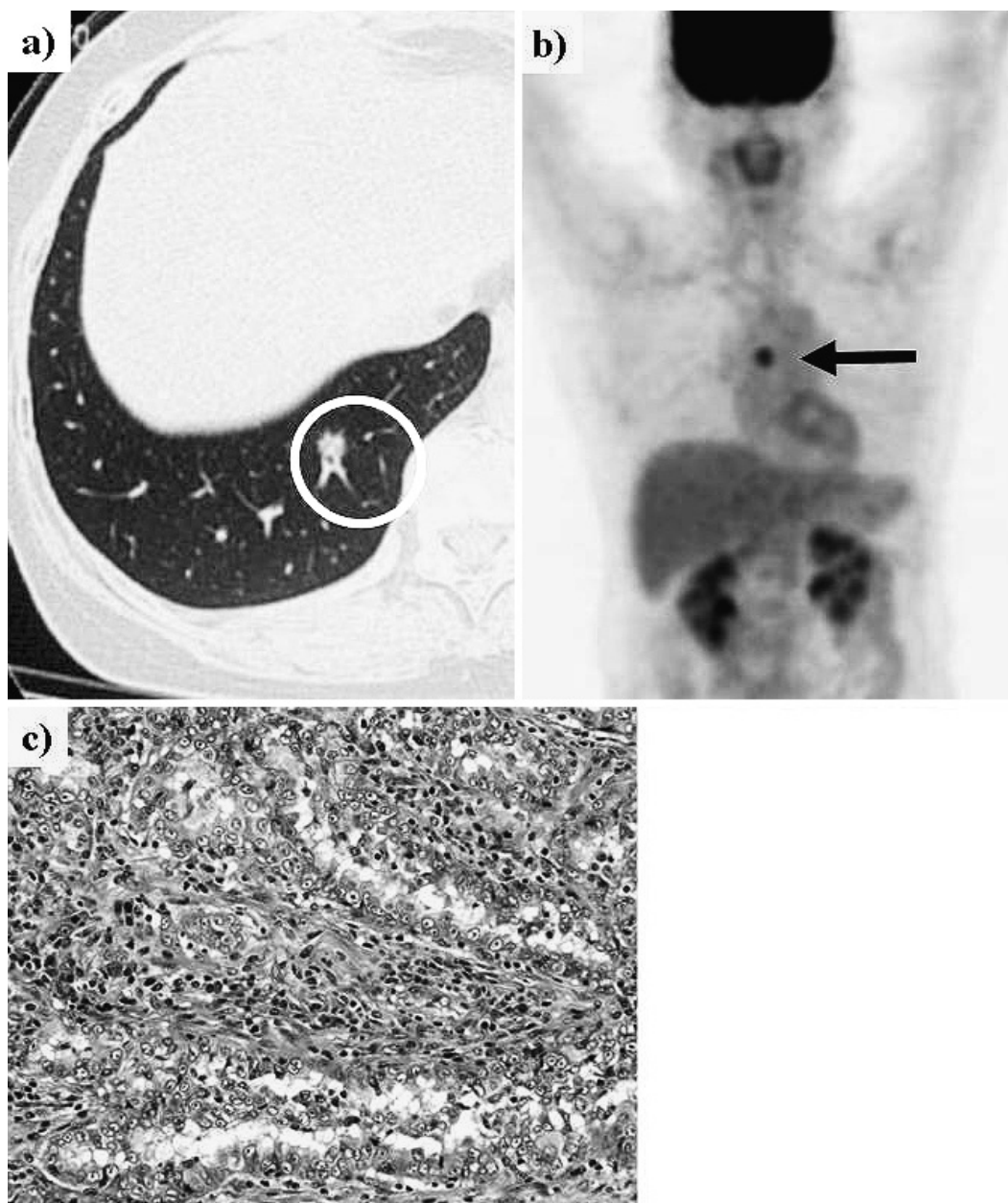


Figure 4. a) Chest CT showed ill-defined solid nodule in the right lower lobe. b) On positron emission tomography showed the accumulation of fluorodeoxyglucose by the subcarinal lymph node. c) Microscopic findings showed adenocarcinoma. HE staining, $\times 40$.

科紹介となった。

血液・生化学検査成績：CEA 6.7 ng/ml と軽度上昇を認めた。他には、明らかな異常を認めなかった。

肺機能検査：正常。

胸部CT (Figure 4a)：右肺 S¹⁰ に 10 mm 大の充実性結節を認めた。

PET-CT (Figure 4b)：右肺 S¹⁰ の結節にはほとんど集積を認めず、気管分岐下リンパ節に SUV max 4.0 の FDG 集積を認めた。

手術所見：胸腔鏡補助右下葉切除およびリンパ節郭清 (ND2a-2) を施行した。術後診断は腺癌，pT1aN2M0 stage IIIA であった (Figure 4c)。

術後経過：本人希望により化学療法を行わず、3年経過して無再発生存中である。

考 察

小細胞肺癌は未だ予後不良である。I期においては外科切除単独ないしは化学療法、放射線療法を加えること

Table 1. Characteristics

Case	Age	Gender	Primary tumor				Interval (years)	Secondary tumor				
			Histology	Location	c-stage	Therapy		Histology	Location	p-stage	Procedure	Prognosis
1	63	M	SCLC	RM	IIB	CRT	5	Sq	LL	IA	Segmentectomy	Alive (31 M)
2	81	M	SCLC	RL	IA	Resection	15	Ad	LU	IB	Segmentectomy	Alive (16 M)
3	60	F	SCLC	Bint	IIIA	CRT	8	Ad	RL	IIIA	Lobectomy	Alive (41 M)

RM: right middle lobe, RL: right lower lobe, LU: left upper lobe, LL: left lower lobe, Bint: bronchus intermedius, CRT: chemoradiotherapy, Sq: squamous cell carcinoma, Ad: adenocarcinoma.

で、5年生存率40～70%と報告されているが、I期以外の限局型小細胞肺癌 (limited-stage small cell lung cancer: LD-SCLC) は、化学療法と胸部放射線療法の同時併用により予後の改善が示されているものの、3年生存率約30%というのが現状である。^{1,2}

小細胞肺癌治療後、二次癌の発生相対危険度は、全臓器の癌では3.5倍、喫煙関連の癌では7倍、肺癌では7～16倍、軟部腫瘍で22倍、急性非リンパ性白血病で25倍とされている。³ 小細胞肺癌CR後の異時性多発癌は0.5～2%とされるが、報告は稀である。^{4,6} Johnsonらは、肺小細胞癌治療後の第二肺癌発生は2～13%/年、治療後10～12年時点で約30%に発生し、50～70%が扁平上皮癌で、最も多いことを示している。^{4,7,8} 二次癌の発生原因としては喫煙などの同一の発癌因子、あるいは化学療法、放射線治療などの治療関連因子があげられている。⁹ 症例1および2においては、重喫煙者であったことが成因と考えられる。症例3は非喫煙者であり、第二癌の成因としては治療関連因子があげられる。近年、ラドン曝露が非喫煙者における肺癌発生危険寄与因子となる、との報告がなされている。¹⁰ それによれば、ラドン曝露歴のある非喫煙者発生肺癌の2.9%が小細胞肺癌であるとされるが、¹⁰ 症例3において明らかなラドン曝露はなく、不明である。

小細胞肺癌治療後、長期生存の条件としては、小細胞肺癌が治癒していること、第二癌の発生頻度が高いためそれらが発生した場合に早期発見できること、があげられる。今回の経験から、小細胞肺癌治療後は、必要に応じて10年以上の経過観察を行うべきであると考えられた。また第二癌の根治的治療を行い得るための条件としては、加えて臓器機能が温存されていることがあげられよう。

第二肺癌治療法は、外科切除よりも化学療法が行われていることが多い。その理由としては、80%がLD-SCLCであり、すでにRTを施行されている症例が多い。そのため、RTの影響により、画像上第二癌の発見が遅れ、進行癌として発見される。また、呼吸機能上切除不能であることがあげられる。^{3,11} Smytheらの報告では、小細胞肺

癌CR後2%に非小細胞肺癌が発症し、29例中11例(38%)に切除がなされ、そのうち10例(91%)はI期であった。⁵ 術式は90%に楔状手術が行われているが、これは肺機能上の問題ではなく、早期病変であったためと述べられている。⁵

今回の3症例の内訳をTable 1に示す。症例1, 2については、既治療の影響のない対側に発生し、病変の指摘がしやすかったこと、放射線照射野外の対側であり、切除が比較的容易に行えたこと、肺機能障害が軽度であったことから、切除の適応とすることができた。症例3においては同側の中間気管支幹の小細胞肺癌であったため、放射線照射野と術野が重複することになった。その結果、瘢痕性変化が非常に強く、手術時にも剥離操作に難渋することとなった。

異時性多発肺癌に対し、第二癌切除例を検討した報告では、致命的な心合併症を発症したのは8%であり、残肺全摘術よりも両側肺葉切除において死亡率31%と、著しく高いことが示されている。¹² 今回の3症例のうち、1例はすでに対側肺葉切除がなされており、第二癌については区域切除が可能であった。しかし、術後2ヶ月目に心不全を来し、人工呼吸管理を余儀なくされた。その他の2例については、合併症を来さなかったが、肺野を含める放射線化学療法を行った後、症例によっては著明な呼吸機能低下を来す症例も散見され、十分な注意が必要であろう。

結 語

小細胞肺癌治療後の長期生存例の中には、新たな肺癌が発生する可能性があり、注意深い観察が必要であると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combina-

- tion with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*. 2002;20:3054-3060.
2. Badzio A, Kurowski K, Karnicka-Mlodkowska H, Jassem J. A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy vs. non-surgical management in limited-disease small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:183-188.
 3. 桃實 徹, 東山聖彦, 前田 純, 岡見次郎, 尾田一之, 今村文生, 他. 肺小細胞癌化学療法後に発生した異時性多発肺癌の外科治療. 胸部外科. 2009;62:117-121.
 4. 丸山真博, 塩野知志, 加藤博久, 佐藤 徹, 柳川直樹. 小細胞肺癌完全寛解後に発生した異時性多発肺癌の1例. 胸部外科. 2006;59:164-167.
 5. Smythe WR, Estrera AL, Swisher SG, Merriman KW, Walsh GL, Putnam JB Jr, et al. Surgical resection of non-small cell carcinoma after treatment for small cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:962-966.
 6. Sagman U, Lishner M, Maki E, Shepherd FA, Haddad R, Evans WK, et al. Second primary malignancies following diagnosis of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1992;10:1525-1533.
 7. Johnson BE, Cortazar P, Chute JP. Second lung cancers in patients successfully treated for lung cancer. *Semin Oncol*. 1997;24:492-499.
 8. 澁佐 隆, 大沼菊夫, 樋口光徳, 美佐健一. 小細胞肺癌術後15年目に合併した肺扁平上皮癌の1例. 肺癌. 2010;50:166-171.
 9. 小中千守. 小細胞肺癌における二次発癌と予防. 肺癌の臨床. 1998;1:309-313.
 10. Ruano-Ravina A, Prini-Guadalupe L, Barros-Dios JM, Abal-Arca J, Leiro-Fernández V, Gonzalez-Silva AI, et al. Exposure to residential radon and lung cancer in never-smokers: the preliminary results of the LCRINS study. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:405-409.
 11. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1335-1345.
 12. 矢野智紀, 佐々木秀文, 小林昌玄, 雪上晴弘, 羽田裕司, 鈴木恵理子, 他. 異時性多発肺癌における第二肺癌切除例の検討. 肺癌. 2005;45:817-821.