

CASE REPORT

肺小細胞癌に対する放射線化学療法 11 年後, 照射野内に発生した肺扁平上皮癌に対して肺切除術を施行した 1 例

田中 真<sup>1</sup>・上野 剛<sup>1</sup>・末久 弘<sup>1</sup>・澤田茂樹<sup>1</sup>・上月稔幸<sup>2</sup>・山下素弘<sup>1</sup>

A Patient Who Underwent Resection of Squamous Cell Lung Cancer Which Arose in a Previously Irradiated Field of Small Cell Lung Cancer (SCLC)

Shin Tanaka<sup>1</sup>; Tsuyoshi Ueno<sup>1</sup>; Hiroshi Suehisa<sup>1</sup>; Shigeki Sawada<sup>1</sup>; Toshiyuki Kozuki<sup>2</sup>; Motohiro Yamashita<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Thoracic Oncology and Medicine, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Recently, long-term surviving patients with small cell lung cancer have been increasing owing to improvements in combined modality therapy. Subsequently, however, an increasing number of second primary malignancy cases have been reported. **Case.** A 77-year-old man with an abnormal shadow on chest X-rays was referred to our hospital. Further examination revealed that he had small cell lung cancer (cT1aN3M0, Stage IIIB). The patient received four courses of chemotherapy (cisplatin and etoposide) and concurrent radiotherapy (46 Gy). After 11 years without any recurrence since starting the chemoradiotherapy, he complained of productive cough and back pain. CT scans and a transbronchial lung biopsy revealed new tumors in the right upper lobe (cT2aN0M0, cStage IB), left upper lobe (cT1aN0M0, cStage IA) and larynx (cT1N0M0, cStage IA). With a diagnosis of second primary lung cancers, we first of all performed a right upper lobectomy (pT4N0M0, Stage IIIA). Due to the patient's postoperative deterioration of his pulmonary function, the left lung and laryngeal cancers were treated with radiotherapy (66 Gy each). **Conclusion.** We reviewed the therapeutic strategy followed for the present case by referring to previous case reports, and suggest further improvements to be made when treating such cases.

(JJLC. 2015;55:171-175)

**KEY WORDS** — Small cell lung cancer (SCLC), Second primary cancer, Lobectomy after chemoradiotherapy

Received March 7, 2015; accepted May 17, 2015.

**要旨** — **背景.** 近年, 癌治療の向上で癌患者の長期生存例は増加傾向にある. しかし一方で多重癌の報告が散見されるようになり問題となっている. **症例.** 77 歳男性. 右上葉小細胞肺癌 (cT1aN3M0, Stage IIIB) に対して Cisplatin + etoposide による化学療法 4 コースと 46 Gy の放射線療法を施行した. 以後再燃なく経過観察が行われていた. 初回治療から 11 年後に咳, 痰, 胸痛を認め精査を行った結果, 右上葉肺癌 cT2aN0M0, cStage IB : 左上葉肺癌 cT1aN0M0, cStage IA : 喉頭癌 cT1N0M0, cStage IA の重複癌の出現を認めた. まずは最も進行度の高い右

肺癌に対して右肺上中葉 + 上大静脈部分切除を施行した. 術後の呼吸機能低下があり, 左肺癌の手術は困難と判断したため, 左肺癌に対しては 66 Gy の放射線療法を施行し, その後喉頭癌に対しても 66 Gy の放射線療法を施行した. **結論.** 小細胞肺癌に対して化学放射線療法後に重複癌を認めた症例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

**索引用語** — 肺小細胞癌, 二次癌, 化学放射線療法後の肺葉切除

## はじめに

近年、人口の高齢化による癌発生率の増加はみられるが、様々な治療法の改善で癌患者の長期生存例は増加傾向にある。しかし一方で多重癌の報告が散見されるようになり問題となっている。今回、肺小細胞癌に対する放射線化学療法11年後、照射野内に発生した肺扁平上皮癌に対して肺切除術を施行した1例を経験したので、報告する。

## 症例

症例：77歳，男性。

主訴：咳，痰，胸痛。

既往歴：近医にて胸部異常陰影を指摘された。頸胸部CT画像検査で右上葉S<sup>2</sup>の結節と同側斜角筋リンパ節の腫大を認めた。精査の結果，右上葉S<sup>2</sup>の腺癌を混在した肺混合型小細胞癌（pT1aN3M0，Stage IIIB）と診断した（Figure 1）。Cisplatin + etoposide（CDDP + ETP）による化学療法4コースと46 Gyの同時性放射線療法を施行した。その後予防的全脳照射も30 Gy施行した。加療後8年目のCTで再発所見なく，近医で経過観察が行われていた。

喫煙歴：20本/日×57年間（20～77歳）。

家族歴：姉 子宮癌，母方叔母 胃癌，母方叔父 胃癌，アスベスト曝露歴：なし。

現病歴：初回治療から11年後に咳，痰，胸痛があり徐々に背部痛が出現してきたため胸部X線検査を施行したところ，右上肺野縦隔側に異常陰影を認めた。

腫瘍マーカー：CYFRA 4.0 ng/ml（正常値<2.0 ng/

ml），ProGRP 34.3 pg/ml（正常値<45.9 pg/ml），CEA 9.9 ng/ml（正常値<5.0 ng/ml）。

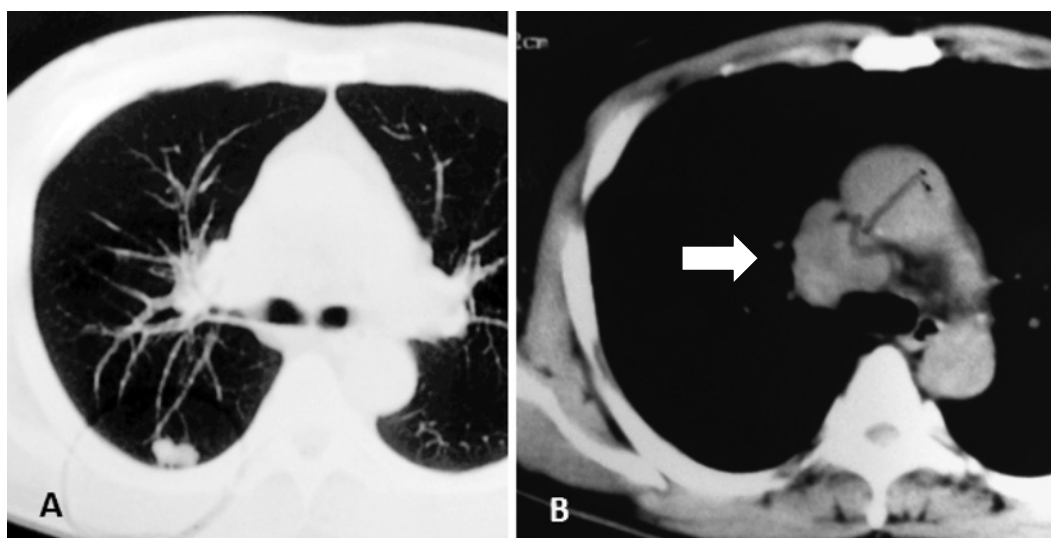
胸部X線写真：右肺門から右上縦隔に濃度上昇を伴う不整形腫瘍を認めた（Figure 2）。

胸部造影PET/CT検査：右肺上葉S<sup>3</sup>の縦隔側に約4.1 cm大の不均一に造影される腫瘍を認め（Figure 3A），FDG集積亢進（SUVmax = 14.1）を伴っていた。右肺門リンパ節とは一塊になっている可能性が高かった。3年前のCTでは放射線療法の癥痕と考えられた部位に腫瘍の出現を認めており（Figure 3B），経過で増大傾向のある腫瘍であった。局所再発あるいは新たな肺癌と考えられた。縦隔と接していたが浸潤を疑う所見は乏しかった。左肺門部にもFDG集積亢進を伴う腫瘍を認めた。他に明らかな遠隔転移を示唆する所見はなかった。

気管支鏡検査：右B<sup>3</sup>と左B<sup>3</sup>入口部（Figure 4A）からの生検とともに扁平上皮癌と診断した。また気管支鏡施行時に喉頭蓋内側面に隆起性病変（Figure 4B）を指摘し，こちらも生検にて扁平上皮癌と診断した。

初回の原因病変から距離が離れていること，初回治療から11年と長期間経過していること，組織型が異なること，重複癌の定義として現在最も広く採用されているWarren & Gatesの定義<sup>1</sup>にもあてはまることから，二次癌と判断した。他の2病変との関係に関しては同時性であるがすべてにリンパ節転移がなく，また対側の肺と他臓器に離れて1つずつ存在することによりMartiniらの診断基準<sup>2</sup>から同時性重複癌と考えられた。

以上をまとめると，右上葉肺扁平上皮癌 cT2aN0M0：Stage IB，左上葉肺扁平上皮癌 cT1aN0M0：Stage IA，喉頭癌 cT1N0M0：Stage IAのtriple primary cancerと診

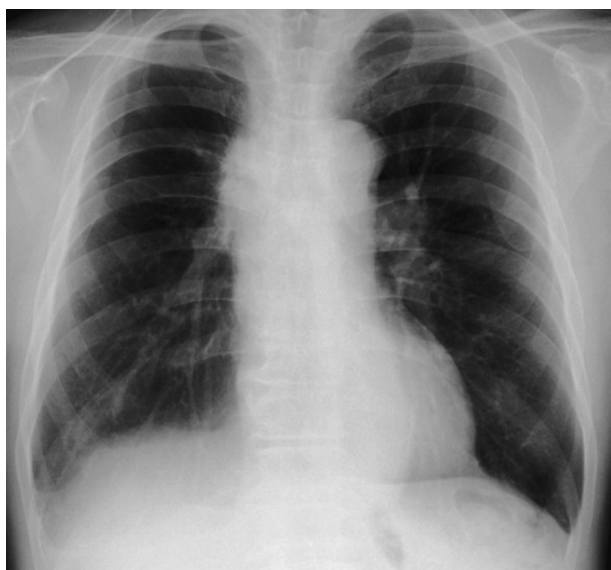


**Figure 1.** Chest CT scan findings before the initial treatment. (A) SCLC in the right upper lobe. (B) Enlarged paratracheal lymph node (arrow).

断した。

治療方針はまずは最も進行度の高い右肺癌に対して右肺切除を施行することとした。左肺癌に対しては右肺癌術後の心機能、呼吸機能によって左肺切除もしくは放射線療法を予定した。喉頭癌は肺癌の治療後に放射線療法の方針とした。

手術時所見：左側臥位、第4肋間開胸で手術を施行した。中葉にも腫瘍浸潤が疑われたため右上中葉切除＋リンパ節郭清（ND2a-2）術を施行した。胸腔内は全面的に癒着していた。奇静脈から上大上静脈の合流部に腫瘍の浸潤を認めたため上大静脈に side clamp をかけて腫瘍



**Figure 2.** Chest X-ray findings revealed a mass shadow on the right side of the mediastinum.

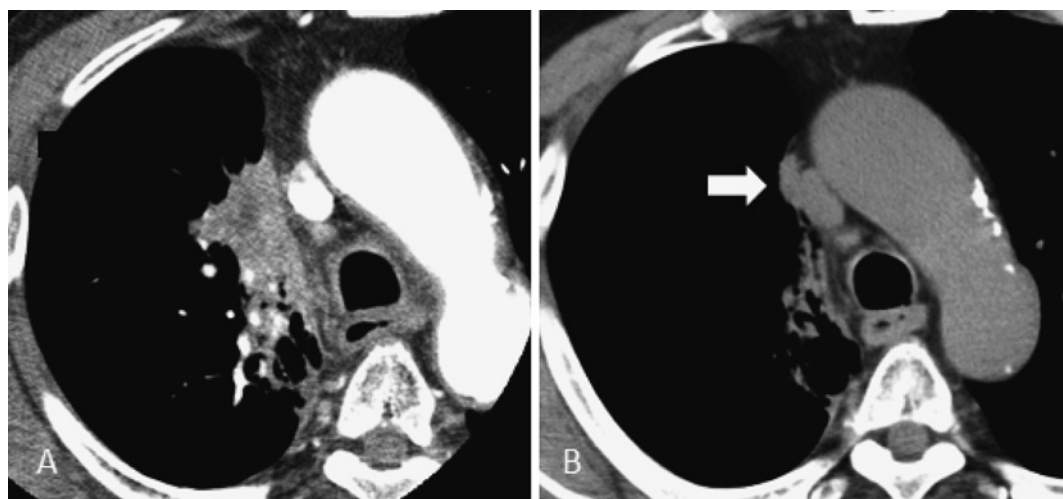
浸潤部を切離し、4-0 PROLENE で縫合した。横隔神経にも腫瘍の浸潤が疑われたため横隔神経を切除した。上肺静脈は放射線療法の影響で組織が固く剥離に難渋したが、慎重に剥離し上肺静脈を自動縫合器で切離した。上葉気管支周囲も同様に剥離困難であった。sT4(上縦隔脂肪)N0M0 D0 E0 PL3 PM0, Stage IIIA であり、手術時間6時間14分、術中出血1610 ml、MAP 8 単位を輸血した。

病理組織所見：腫瘍径は4.5×3.0×1.5 cm 大、弾性硬の充実性腫瘍であり、縦隔脂肪織に浸潤していた。術中に浸潤を疑い上大静脈と横隔神経を一部合併切除したが、炎症性に癒着しているのみで癌の浸潤所見はなかった。また術中に腫瘍の中葉への浸潤を疑っていたが、上葉に局在していた (Figure 5)。組織学的には、扁平上皮癌で静脈浸潤およびリンパ管浸潤を伴っていた。背景肺に放射線療法の影響と考えられる間質性変化が目立っていた。病理病期は pT4 (mediastinum) N0M0, pStage IIIA であった。

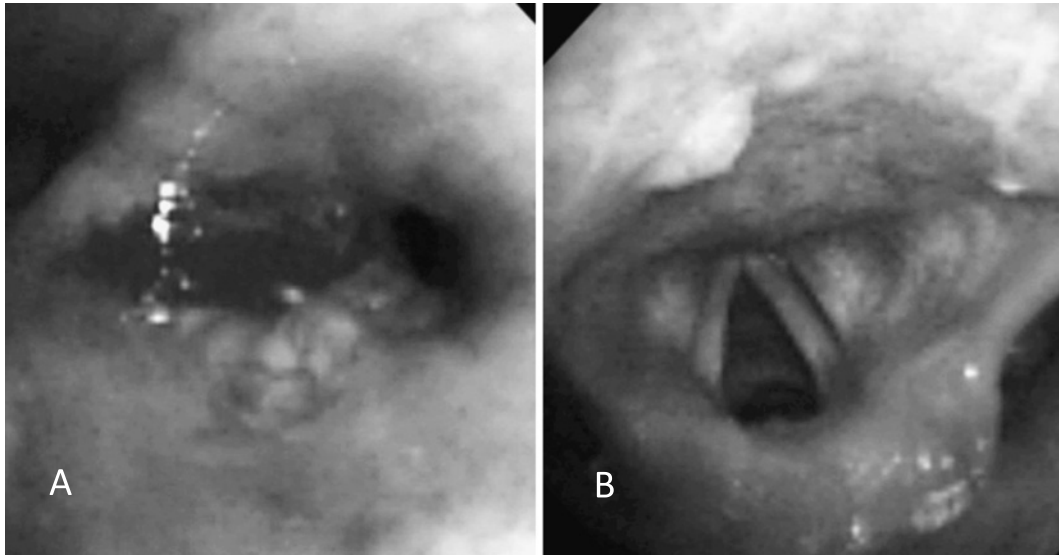
術後経過：術後合併症なく経過し、術後20日目に退院した。横隔神経を切除した影響もあり術後に呼吸機能が低下し（術前：FEV<sub>1.0</sub> 1.5 l, FEV<sub>1.0%</sub> 72.3%・術後：FEV<sub>1.0</sub> 0.8 l, FEV<sub>1.0%</sub> 64.5%）、左肺癌の手術は困難と判断した。左肺癌に対して66 Gyの放射線療法を施行した。その後喉頭癌に対しても66 Gyの放射線療法を施行した。術後14ヵ月目に左上葉に腫瘤を認め、気管支鏡検査で肺腺癌 (EGFR-, ALK-) と診断した。全身状態を考慮し緩和ケアの方針となった。

## 考 察

人口の高齢化に伴う肺癌症例の増加、検診の普及と診断機器の進歩に伴う早期癌の発見、周術期管理の進歩、



**Figure 3.** Chest CT findings showing the nodule in the scar after chemoradiotherapy (A). It (white arrow) had become larger over the previous three years (B).



**Figure 4.** Bronchoscopy findings. (A) An irregularity of the bronchial mucosa is seen at the orifice of the left B<sup>3</sup>. (B) A whitish elevated lesion is observed in the larynx.



**Figure 5.** Macroscopic findings of the resected specimen show a tumor measuring 45×30 mm (circle).

そして手術後の定期的・計画的な外来経過観察により、二次癌を発見し治療する機会が増加している。全肺癌の5年生存率が44.3%に対し、小細胞肺癌は5年生存率14.7%とかなり低く予後不良である。しかしながら小細胞肺癌においても二次癌が増加している。

Johnsonらは小細胞肺癌治療後の二次癌の発生は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。<sup>34</sup> 今回のように、10年以上経過した後二次癌が発生したという報告も散見される。また喫煙が二次癌のリスク因子であり、小細胞癌と診断されてからも喫煙を続けていた人と喫煙を中止した人とを比べると、喫煙中止群で3~4倍の二次肺癌減少を認めたとの報告がある。<sup>46</sup> 本症例において放射線照射部位に発生した右上葉の二次肺癌に関して、一次癌が治癒して5年以上経過していること、また組織型が異なることから、放射線誘発癌である可能性は否定できない。しかしながら初回手術後禁煙指導があったにもかかわらず喫煙を継続していること、喫煙関連と考えられる喉頭癌も重複していることから、本症例は喫煙関連の多重癌であると考えている。

堀之内ら<sup>7</sup>は、二次癌は一次癌の術後の定期的な経過観察の中で発見されるため、より早期の状態で十分な外科治療を行うことができ、予後は良好であると述べている。しかしながら本症例のように放射線療法の照射野に二次癌を発症した場合、放射線療法による肺の線維化領域に新出病変が重なると発見が遅れる。本症例では初回治療後8年目のCT検査で腫瘤の出現を認めていたが、放射線療法後の線維化像に重なっていたため、読影の際

指摘困難であった。

二次癌に対する手術適応に関して、Deschamps ら<sup>8</sup>と Mathisen ら<sup>9</sup>は、単発で他臓器転移を認めず、切除可能な呼吸機能を有していれば手術適応であり、積極的に切除すべきと述べている。

術式の選択は、矢野らの術後の合併症に着目した異時性多発肺癌手術法と合併についての本邦における143例の検討<sup>10</sup>で、両側肺葉切除術では術後慢性期に入ってから心肺合併症の割合が高く十分注意が必要であると述べられている。また Rosengart ら<sup>11</sup>も、患者が高齢化していることを考慮し、完全切除を条件に縮小手術を念頭に置いた術式選択を推奨している。しかしながら渡邊<sup>12</sup>と千田<sup>13</sup>は肺葉切除を行った方が縮小手術よりも予後が良い傾向があると報告しており、個々の症例において心肺機能、全身状態、予後などを考慮して術式を選択することが必要であると考えられる。一方、59 Gy よりも高線量を用いた根治的放射線加療後の肺葉切除は気管支瘻をはじめとして術後合併症発症率や手術関連死亡率が高いため、一般的には推奨されていない。<sup>14</sup>しかしながら、最近では放射線療法技術の向上で周囲の正常組織の障害を最小限に抑えることができるようになり、根治的放射線加療後の肺葉切除は比較的安全に行えるとの報告<sup>15</sup>が散見されるようになった。本症例では放射線療法の影響で周囲組織と強固に癒着しており、手術時間、出血量ともに増加したが、術中術後に大きな合併症をきたすことなく退院した。

## 結語

肺小細胞癌長期生存患者に発症した同時性重複癌の症例を経験した。三次肺癌の出現で緩和ケアの方針となったが、それぞれの二次癌に対して適切な治療が施行できたと考えている。しかしながら初回治療後、禁煙を継続できなかったことと、初回治療の影響で二次肺癌の発見が困難であったことは留意すべき点である。しっかりと禁煙指導、放射性肺臓炎の癒着部位に二次癌が出現する可能性があることを念頭に置いた、慎重な経過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

本論文の要旨は第55回日本肺癌学会学術集会にて発表した。

## REFERENCES

1. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358-1414.
2. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70:606-612.
3. Sekine I, Nishiwaki Y, Kakinuma R, Kubota K, Hojo F, Matsumoto T, et al. Late recurrence of small-cell lung cancer: treatment and outcome. *Oncology*. 1996;53:318-321.
4. Johnson BE, Cortazar P, Chute JP. Second lung cancers in patients successfully treated for lung cancer. *Semin Oncol*. 1997;24:492-499.
5. Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, Linnoila RI, Phelps R, Phares JC, et al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann Intern Med*. 1993;119:383-390.
6. Johnson BE, Linnoila RI, Williams JP, Venzon DJ, Okunieff P, Anderson GB, et al. Risk of second aerodigestive cancers increases in patients who survive free of small-cell lung cancer for more than 2 years. *J Clin Oncol*. 1995;13:101-111.
7. 堀之内宏久, 山本 学, 後藤太一郎, 小山孝彦, 神山育夫, 山内徳子, 他. 外科治療を行った多発肺癌の臨床的検討. 胸部外科. 2002;55:45-50.
8. Deschamps C, Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS. Multiple primary lung cancers. Results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;99:769-778.
9. Mathisen DJ, Jensik RJ, Faber LP, Kittle CF. Survival following resection for second and third primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;88:502-510.
10. 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術の検討. 肺癌. 2005;45:817-821.
11. Rosengart TK, Martini N, Ghosn P, Burt M. Multiple primary lung carcinomas: prognosis and treatment. *Ann Thorac Surg*. 1991;52:773-779.
12. 渡邊俊明, 渡辺 敦, 小浜卓朗, 安倍十三夫, 草島勝之. 肺多発癌手術症例の検討. 胸部外科. 2002;55:56-60.
13. 千田雅之, 羽隅 透, 星川 康, 松村輔二, 佐藤雅美, 半田政志, 他. 肺多発癌に対する手術適応の検討. 胸部外科. 2002;55:41-44.
14. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ Jr, Keller SM. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1993;55:986-989.
15. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, Patel AB, Gamliel Z, Doyle A, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1200-1206.