

CASE REPORT

## 脳転移の治療後、3年間にペメトレキセド維持療法を40コース施行した肺癌症例に、サルベージ手術を施行した1例

岩坪重彰<sup>1</sup>・橋本教正<sup>1</sup>・西村知子<sup>1</sup>・  
西村尚志<sup>1</sup>・寺田泰二<sup>2</sup>・安原裕美子<sup>3</sup>

### A Case of Salvage Surgery for Lung Cancer After 40 Courses of Pemetrexed Maintenance Therapy for 3 Years Following the Treatment of Brain Metastases

Shigeaki Iwatsubo<sup>1</sup>; Michinobu Hashimoto<sup>1</sup>; Tomoko Nishimura<sup>1</sup>;  
Takashi Nishimura<sup>1</sup>; Yasuji Terada<sup>2</sup>; Yumiko Yasuhara<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, Respiratory Disease Center, <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, Respiratory Disease Center, <sup>3</sup>Department of Pathology, Kyoto Katsura Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** We report a case of salvage surgery for lung cancer with the treatment of brain metastases and 3 years of maintenance chemotherapy. **Case.** A 55-year-old woman consulted a hospital complaining of headache, dizziness and speech disorder. She was diagnosed with two brain tumors and underwent surgical resection for one of them. The pathological examination of the excised brain tumor revealed adenocarcinoma, and chest computed tomography (CT) also revealed a lung tumor invading the mediastinal pleura in the left upper lobe. She was diagnosed with lung cancer (cT3N0M1b, stage IV). Gamma knife radiosurgery was performed for the other metastatic brain tumor. After undergoing treatment for her brain metastases, she was introduced our hospital for lung cancer treatment. She received 4 cycles of combination chemotherapy with cisplatin (CDDP) and pemetrexed (PEM) followed by 3 years (40 cycles) of maintenance chemotherapy with PEM. The lung tumor remarkably diminished, and no regrowth or new metastasis was observed during the period of maintenance chemotherapy. We therefore performed left upper lobe lobectomy as salvage surgery. The pathological examination of the excised lung tumor revealed no viable cells. The patient's postoperative course was uneventful and no recurrence was found at 11 months after surgery. **Conclusion.** We experienced a case of salvage surgery for lung cancer after long-term maintenance chemotherapy with PEM and the treatment of multiple brain metastases. Salvage surgery should be indicated for patients who undergo long-term maintenance chemotherapy.

(JJLC. 2016;56:379-384)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Pemetrexed, Salvage surgery, Brain metastasis, Oligometastasis

Corresponding author: Yasuji Terada.

Received March 22, 2016; accepted July 18, 2016.

**要旨** — **背景.** 今回、脳転移の治療後に、導入全身化学療法に続いて維持療法を3年間継続後、サルベージ手術を施行した症例を経験したので報告する。**症例.** 症例は55歳、女性。頭痛、めまい、発語障害を主訴に近医を受診。脳腫瘍が2カ所に認められ、1個の腫瘍摘出術を施行した。摘出標本の病理所見では腺癌であり、胸部CTにて左肺上葉に縦隔胸膜浸潤が疑われる腫瘍陰影を認め、脳転移を伴う肺癌(cT3N0M1b, stage IV)と診断した。残

る1カ所の脳転移巣にガンマナイフを施行し、シスプラチン(CDDP)+ペメトレキセド(PEM)を4コース、続いてPEMの維持療法を3年間に40コース施行したが、その間に新規病変を認めず、肺の原発巣は縮小を保ったままであったため、左上葉切除術を施行した。病理所見では腫瘍細胞を認めず、術後11カ月現在無治療で無再発生存中である。**結論.** 脳転移の治療後、化学療法により長期制御が得られたため、サルベージ手術を施行し、腫

京都桂病院<sup>1</sup>呼吸器センター呼吸器内科,<sup>2</sup>呼吸器センター呼吸器外科,<sup>3</sup>病理診断科。

論文責任者: 寺田泰二。

受付日: 2016年3月22日, 採択日: 2016年7月18日。

瘍の残存を認めなかった1例を経験した。遠隔転移巣が制御され、長期の維持療法を施行した症例でも、サルベージ手術の適応になると考えられた。

**索引用語**——肺癌，ペメトレキセド，サルベージ手術，脳転移，Oligometastasis

## はじめに

近年、肺癌に対する化学療法として、非扁平非小細胞肺癌患者にシスプラチン (CDDP)・ペメトレキセド (PEM) 併用化学療法を4コース施行後、PEMの維持療法が有効であることが報告されている。<sup>1</sup> 今回、oligometastasisと考えられる2カ所の脳転移に対し、摘出術とガンマナイフを施行後、37カ月の間にCDDP+PEMを4コースと、PEMの維持療法を40コース施行し、病変の増悪や新規病変を認めなかったため、サルベージ手術として肺葉切除を行い、病理報告で腫瘍細胞の残存を認めなかった症例を経験したので、報告する。

## 症例

症例：55歳女性。

主訴：頭痛、めまい、発語障害。

職業歴：飲食店経営。

家族歴：父 食道癌。母 肺癌。

生活歴：喫煙 20本/日。34年。

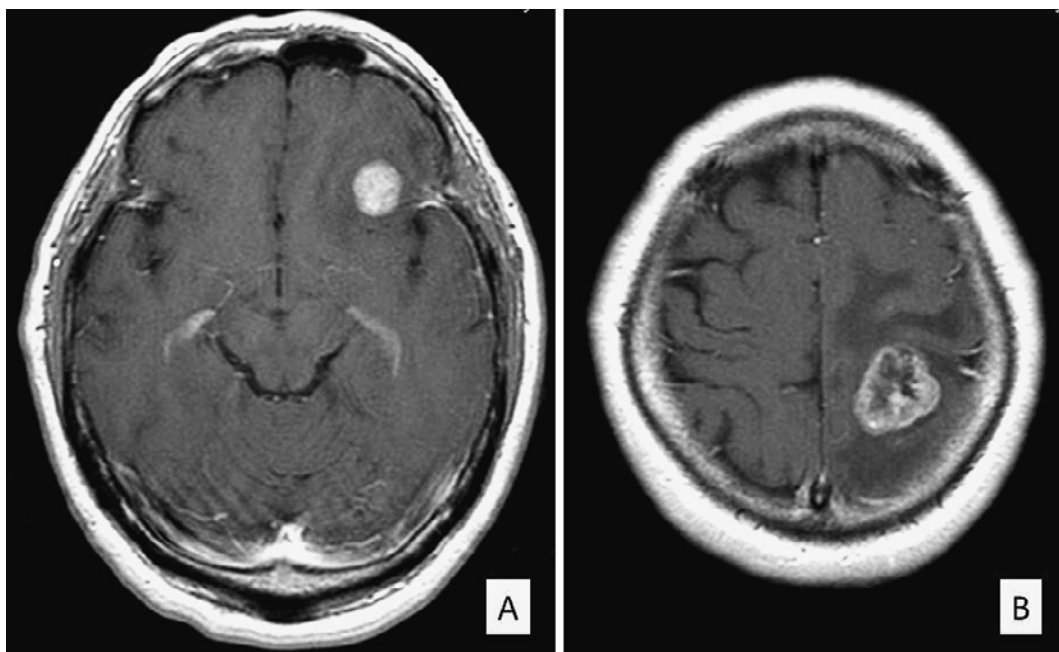
既往歴：20歳 急性膵炎。

現病歴：2012年1月中旬より頭痛、めまい、発語障害が出現した。同年2月に近医で左頭頂葉と前頭葉に腫瘍を認めたため (Figure 1)、左頭頂葉の腫瘍摘出術が施行された。脳腫瘍の病理組織診断は adenocarcinoma で、thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 免疫染色で陽性であった (Figure 2)。また、胸腹部 CT 検査および FDG-PET 検査で、左肺上葉 S<sup>1+2</sup>a に 24×27 mm 大の縦隔胸膜浸潤が疑われる腫瘍を認めたことから (Figure 3)、肺腺癌 cT3N0M1b, stage IV と診断された。同年3月に前頭葉の腫瘍に対しガンマナイフを施行した後、加療目的に当院呼吸器内科に紹介された。

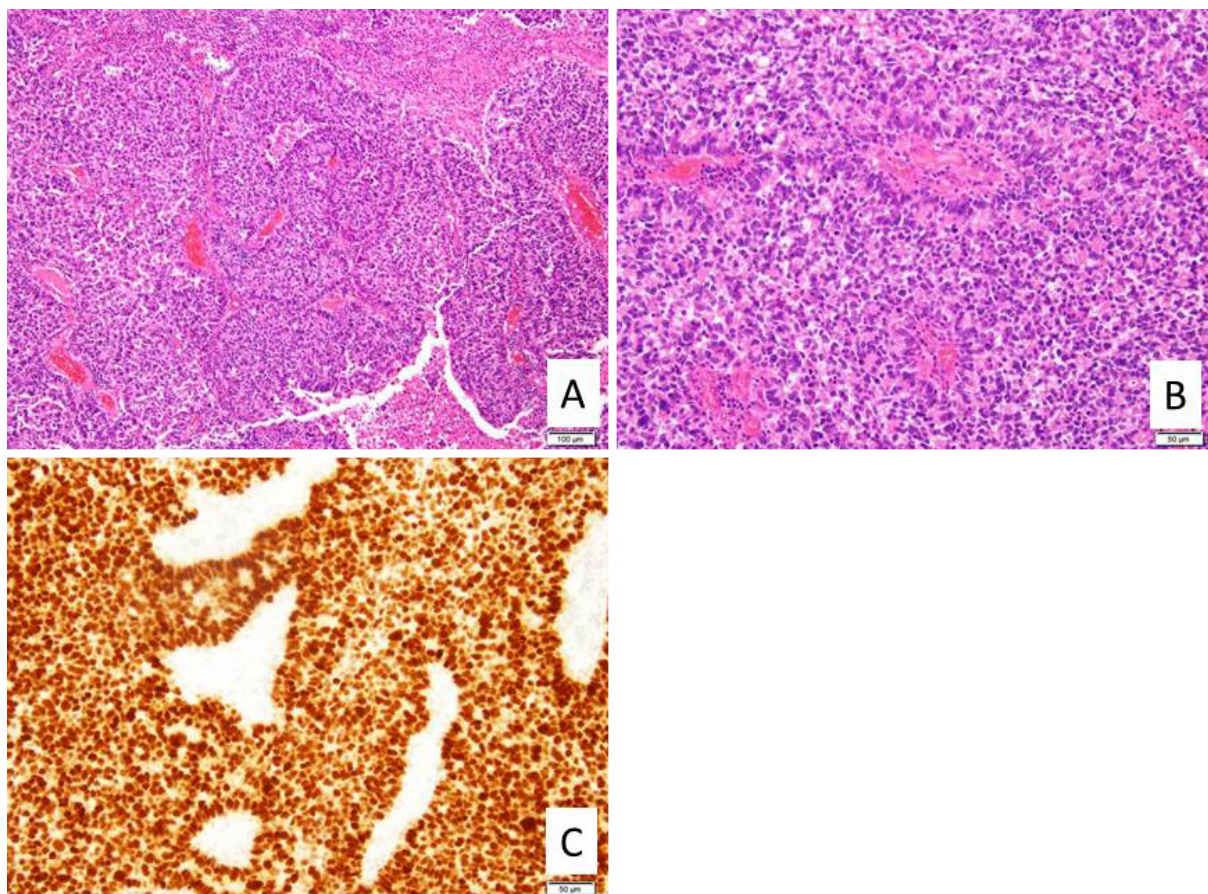
当院初診時現症：身長 168.3 cm。体重 71.4 kg。血圧、脈拍、体温に異常なし。意識清明。胸部聴診音上異常なし。神経学的所見に明らかな異常なし。

当院初診時検査所見：血算、生化学検査に異常なく、腫瘍マーカーでは CEA 15.8 ng/ml であった。

紹介後経過：EGFR 遺伝子変異を認めず、ALK 融合遺伝子の検査は行われなかった。2012年4月から、CDDP (75 mg/m<sup>2</sup>, day 1) + PEM (500 mg/m<sup>2</sup>, day 1) 3週ごとの投与を開始した。開始後から腫瘍の縮小が得られ、2



**Figure 1.** Gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging of the brain shows tumors in the left frontal lobe (A) and the left parietal lobe (B).



**Figure 2.** A histopathological examination of the resected specimen of the tumor from the left parietal lobe revealed an adenocarcinoma (A, B: HE staining). Immunohistochemical staining was positive for TTF-1 (C).

コース目開始時には CEA 3.2 ng/ml と正常範囲となり、4 コース施行後の CT で PR と判定した (Figure 4)。同年 7 月から PEM (500 mg/m<sup>2</sup>, on day 1) 3 週ごとの維持療法を開始し、CEA の上昇を認めず、定期的に 6 カ月ごとの頭部 MRI および胸腹部 CT を施行するも新規病変や腫瘍の増大を認めなかった。また、胸部への放射線治療は行わなかった。

PEM の投与を 40 コース施行した 2015 年 4 月の時点で、本人が PEM による倦怠感が続いたため維持療法の継続を拒否し、原発巣の切除を希望された。脳転移病巣が切除とガンマナイフで消失し (Figure 5)、新規病変を認めず肺内病変のみ残存していることから、サルベージ手術の適応と考え、2015 年 5 月に胸腔鏡下左肺上葉切除術を施行した。術中所見では縦隔胸膜浸潤部は癒瘍となっており、縦隔脂肪組織との合併切除とした。

病理所見：左 S1+2 の大きさ 8 mm の腫瘍の剖面は白色で、陥入像が確認できた (Figure 6)。腫瘍部位の病理組織像 (Figure 7) では、線維化と部分的にコレステリンの析出、リンパ球浸潤が認められたが、腫瘍細胞の残存

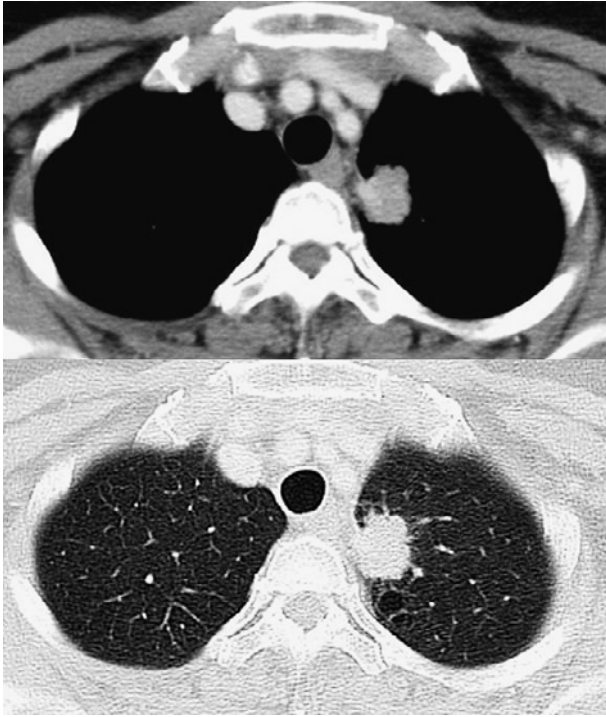
は認めなかった。

術後経過は良好で、術後第 7 日に退院となった。現在、術後補助化学療法を行わず、術後 11 カ月現在無再発生存中である。

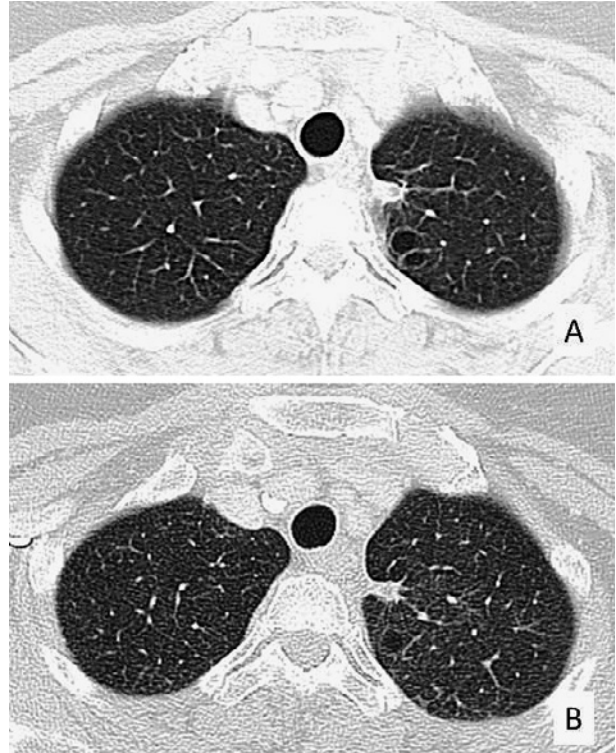
## 考 察

臨床病期 IV 期肺癌の外科治療は、2005 年版の肺癌診療ガイドラインではグレード D で行わないよう勧められていたが、<sup>2</sup> 2014 年版では外科治療の章には IV 期症例の記載もされていない。<sup>3</sup> しかし、遠隔転移であっても、癌細胞が全身播種には至らず、限られた臓器に単発あるいは少数個までの転移に留まっている病態である oligometastasis という概念が提唱され、<sup>4</sup> この場合原発巣、転移巣の両方に対する局所治療として外科切除や放射線治療で長期生存が得られる可能性があり、<sup>5,6</sup> 転移臓器としては脳、副腎、肺などが有効とされている。

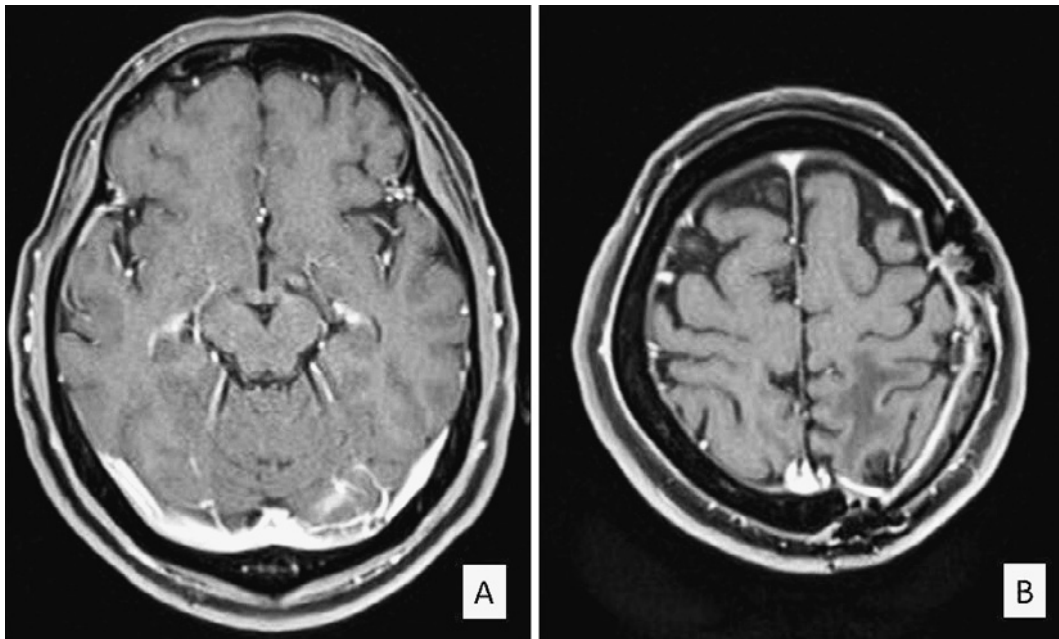
脳転移の局所療法は、単発性でリンパ節転移のない N0 症例が非常に予後良好と報告されており、<sup>7,8</sup> 同時手術より異時手術が予後良好で、肺と脳の手術の間の期間が



**Figure 3.** Chest computed tomography (CT) shows the tumor in S<sup>1+2a</sup> of the left upper lobe invading the mediastinal pleura.

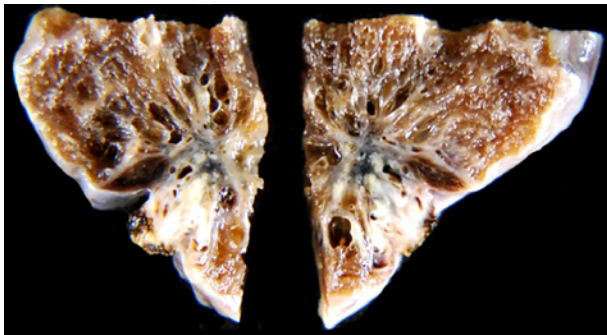


**Figure 4.** The tumor was diminished by 4 cycles of combination chemotherapy with CDDP and PEM (A). The tumor was not enlarged after 40 cycles of maintenance chemotherapy of PEM over 3 years (B).

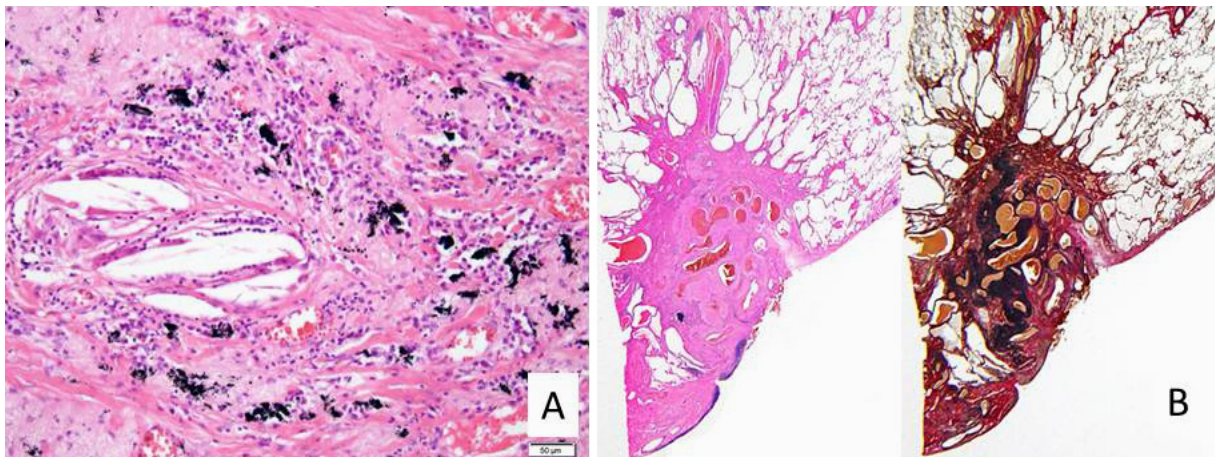


**Figure 5.** After surgical resection (B) and gamma knife radiosurgery (A) for the metastatic brain tumors, no regrowth or new metastatic lesions was observed.

14.5 カ月以上で N0 であれば、5 年生存率は 61% になると報告されている。<sup>7</sup> また単発性副腎転移の切除も予後良好であるが、<sup>8,9</sup> 副腎腫瘍の切除が肺の術後 6 カ月以上経過していることが重要な予後因子で、肺癌術後 6 カ月以降に副腎切除を行った群の 5 年生存率は 38% と報告されている。<sup>9</sup> これらの報告から、oligometastasis の外科療法に関しては、同時手術より、間隔をあけた異時手術が予後良好と考えられる。言い換えると、間隔をあけても増悪や新たな転移を認めず、手術適応となることが予後良好な原因と考えられる。我々の症例は年齢が若く、全身状態も良好であったことから、初診時に脳への oligometastasis 治療後の N0 症例として肺葉切除も検討したが、脳転移病巣が単発性ではなく 2 個存在すること、1 つは切除されているが他方はガンマナイフ治療直後で画像上残存していたことから、脳転移病巣が完全にコントロールされていると断言できなかった。また画像上縦隔胸膜浸潤が疑われ、T3 症例であることから、同時手術としての肺葉切除を行わず、まず化学療法を行うことと



**Figure 6.** The resected specimen was a whitish nodule of 8 mm in diameter with pleural indentation.



**Figure 7.** The pathological findings of the resected lesion did not reveal any viable tumor cells (A). Elastica van Gieson staining showed the fibrotic change of the tumor lesion (B).

した。

我々が選択した化学療法は、CDDP+PEM を 4 コース施行後の PEM 維持療法で、IIIB/IV 期の非扁平非小細胞肺癌症例に対して、PFS と OS の延長が得られた治療として、近年多く用いられている治療法である。臨床試験で行われた PEM の投与回数は中央値が 4 コース、平均値は 7.9 コースと報告されている。<sup>10</sup> CDDP+PEM を 4 コース施行して著効を得て PEM の維持療法を 3 年間 40 コース施行し、脳転移は 6 カ月ごとの頭部 MRI で経過観察されていたが、3 年間再発が認められず、脳転移は完全にコントロールされていると判断されたが、肺内病変は PEM の維持療法の継続中も完全消失しなかった。PEM の維持療法で腫瘍の大きさが変わらなかったのは、瘢痕のみが残っていることも考えられたが、PEM の投与によって増大が抑えられているとも考えられ、本人がこれ以上の PEM の維持療法を拒否したことから、サルベージ手術を行うこととなった。

サルベージ手術は、切除の対象とならない症例に対して、根治目的で行った化学療法、放射線療法、放射線化学療法後に残存する腫瘍もしくは、治療により完全寛解を得たと思われる病巣の局所再発を対象とする手術とされている。当初は限局性小細胞肺癌についての適応について報告されていたが、<sup>10,11</sup> 手術適応外として治療された非小細胞肺癌に対しても数多く報告されている。<sup>12,13</sup> 本症例では、CT でリンパ節転移が認められず、また初回治療開始から約 3 年経過するも原発巣の増大や遠隔転移を認めていなかったことより、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、患者が PEM の維持療法を拒否したが、年齢が若く耐術能が十分であると判断されたので、サルベージ手術として左肺上葉切除を行った。術中所見としては縦隔胸膜浸潤部位が非

常に縮小されて瘢痕化し、肺病変の術後病理報告でも Ef3 であったことから、化学療法の十分な効果が考えられたが、PEM の維持療法の効果については不明である。我々が調べた範囲では、術前化学療法として PEM を含む化学療法を施行後に手術を施行した報告はあるが、維持療法に至った後に手術療法を施行した症例は報告されていない。結果的には病理報告で viable cell が認められなかったため、手術療法は不要であったとも考えられるが、肺の腫瘍陰影が残存していることから治療を終了することはできなかった。維持療法開始当時は再燃や新規病変を考え、PEM 維持療法の継続のみを考えて 40 コース施行したが、早期のサルベージ手術も可能であったと考えられた。また、脳転移に関しては単発ではなく、2カ所であったにも関わらず、局所治療によりコントロールが可能であった。このことから、複数の脳転移があっても、外科切除や放射線療法で局所コントロールされれば、胸腔内病変への手術療法を追加することで長期生存が得られる可能性があることが示唆された。

## 結 論

脳転移の治療後、CDDP+PEM を 4 コースと PEM の維持療法を 3 年間に 40 コース施行した肺癌症例に、サルベージ手術としての肺葉切除を施行したが、術後病理で悪性細胞が認められなかった肺癌の 1 例を経験した。遠隔転移巣が制御され、維持療法に至る化学療法を施行中でも、サルベージ手術の適応になると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 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. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2005 年版. 日本肺癌学会, 編集. 東京: 金原出版; 2005:81.
3. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2014 年版. 日本肺癌学会, 編集. 東京: 金原出版; 2014:42.
4. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13:8-10.
5. Luketich JD, Martini N, Ginsberg RJ, Rigberg D, Burt ME. Successful treatment of solitary extracranial metastases from non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1609-1611.
6. Ambrogio V, Tonini G, Mineo TC. Prolonged survival after extracranial metastasectomy from synchronous resectable lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:663-666.
7. Mussi A, Pistolesi M, Lucchi M, Janni A, Chella A, Parenti G, et al. Resection of single brain metastasis in non-small-cell lung cancer: prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:146-153.
8. 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.
9. 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.
10. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:2895-2902.
11. Szczesny TJ, Szczesna A, Shepherd FA, Ginsberg RJ. Surgical treatment of small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2003;30:47-56.
12. 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.
13. 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.