

CASE REPORT

ペメトレキセドとプラチナ併用化学療法後の長期の ペメトレキセド維持療法が有効であった肺腺様嚢胞癌の1例

鳳山絢乃¹・菅 理晴¹・康あんよん¹・
中村保清¹・渡邊千尋²・北 英夫¹

A Case of Adenoid Cystic Carcinoma of the Lung That Was Effectively Treated with Pemetrexed for a Long Period After Combination Chemotherapy with Platinum Doublet and Pemetrexed

Ayano Toriyama¹; Michiharu Suga¹; Angyoung Kang¹;
Yasukiyo Nakamura¹; Chihiro Watanabe²; Hideo Kita¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology, Takatsuki Red Cross Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The standard chemotherapy regimen for adenoid cystic carcinoma of the lung has not been established. To the best of our knowledge, no studies have shown pemetrexed to be an effective chemotherapy. **Case.** A 70-year-old woman presenting with chronic cough of longer than six months in duration was admitted to our hospital. After right pneumonectomy, she was diagnosed with adenoid cystic carcinoma of the lung. At 22 months after surgery, the disease recurred. After four cycles of combination chemotherapy with pemetrexed and cisplatin followed by three cycles of maintenance chemotherapy with pemetrexed, the size of the recurrent lesions was markedly decreased. The disease recurred again after a drug-free-period. Combination chemotherapy with pemetrexed and cisplatin was restarted. During the first cycle of the combination therapy, the patient exhibited a loss of appetite. For the second and third cycles, the combination therapy was changed to pemetrexed and carboplatin. Maintenance chemotherapy with pemetrexed was continued for 36 months, without disease progression. **Conclusion.** Combination chemotherapy consisting of a doublet regimen of platinum compounds with pemetrexed followed by maintenance monotherapy with pemetrexed may be a therapeutic option for the treatment of adenoid cystic carcinoma of the lung.

(JLCC. 2018;58:111-115)

KEY WORDS — Adenoid cystic carcinoma, Postoperative recurrence, Chemotherapy, Pemetrexed, Maintenance therapy

Corresponding author: Hideo Kita.

Received October 10, 2017; accepted January 22, 2018.

要旨 — **背景.** 肺腺様嚢胞癌の有効な化学療法は確立されておらず、ペメトレキセドが長期間有効であった治療報告は現在まで認められていない。 **症例.** 症例は70歳女性。半年以上持続する咳嗽を主訴に当院を紹介受診。右肺全摘術を行い、肺腺様嚢胞癌と診断した。術後22カ月で再発し、シスプラチンとペメトレキセド併用化学療法を4コース行った後、ペメトレキセド単剤維持療法を3コース投与した。再発病変は著明に縮小し、本人の希望で休薬し経過をみていたが、休薬後18カ月で再発を認め、シスプラチンとペメトレキセド併用療法を再開し

た。1コース目で食思不振を認め、2コース目からはカルボプラチンとペメトレキセド併用化学療法に変更し3コース投与した。その後ペメトレキセド単剤維持療法を継続し、36カ月経過した現在も増悪を認めずに治療を継続している。 **結論.** 肺腺様嚢胞癌において、ペメトレキセドとプラチナ併用化学療法後のペメトレキセド維持療法が治療の選択肢の1つとなる可能性が示唆された。 **索引用語** — 肺腺様嚢胞癌、術後再発、化学療法、ペメトレキセド、維持療法

緒言

肺腺様嚢胞癌は、全肺腫瘍の約1%を占める比較的稀な気管支腺由来の悪性腫瘍である。標準治療は外科的切除とされているが、切除不能例や術後再発例における有効な化学療法は、確立されていない。今回我々は術後に2度再発をきたした肺腺様嚢胞癌の症例において、ペメトレキセドとプラチナ併用化学療法後にペメトレキセド維持療法で長期間良好な治療効果を得た。これまでにペメトレキセド維持療法が有効であった症例報告はなく、若干の文献的考察をふまえて報告する。なお、既報¹においてペメトレキセドとプラチナ併用化学療法の有用性を報告したが、本報は同症例の続報である。

症例

症例：70歳，女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：18歳肺結核，24歳虫垂炎手術，48歳子宮筋腫手術，69歳白内障。

喫煙歴：なし。

粉塵曝露歴：なし。

現病歴：2009年5月から咳嗽を認め、近医を受診した。喘息や気管支炎が疑われ吸入ステロイド治療や抗菌薬治療が行われたが、6カ月経過しても症状が改善しないため当院を紹介受診した。

来院時現症：意識清明，体温36.7℃，血圧120/78 mmHg，脈拍78/分，SpO₂ 97%（室内気），眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，頸部リンパ節触知せず，心音整雑音なし，肺音清喘鳴なし，腹部平坦軟で異常なし，四肢に浮腫なし，皮疹なし。

検査所見：血液検査では腫瘍マーカーを含めて特記すべき異常なし。胸部X線写真で右下肺野縦隔側に浸潤影

を認めた。胸部CTで右中葉(S⁴)の部分無気肺と、その中枢側に結節影を認め、FDG-PET/CTで同部位にFDGの異常集積を認めた(Figure 1)。気管支鏡検査を行い同部位の擦過細胞診よりclass Vの異型細胞を検出した。

経過：非小細胞肺癌cT1N1M0 stage IIA（肺癌取扱い規約第7版）と診断し、外科的切除を行った。転移リンパ節が右主肺動脈および上肺静脈に浸潤をきたしており、右肺全摘術を行った。術後病期はpT2aN2M0, stage IIIA（第7版）であり、EGFR遺伝子変異とALK融合遺伝子はいずれも陰性であった。病理組織所見では、気管支粘膜下の気管支腺を進展するように篩状構造を呈する腫瘍細胞が粘膜下領域、特に神経周囲に強く浸潤しており、これらの特徴的な所見から肺腺様嚢胞癌と診断した(Figure 2A, 2B)。手術標本の切除断端は陽性であり術後補助療法も考慮されたが、セカンドオピニオンも行った。

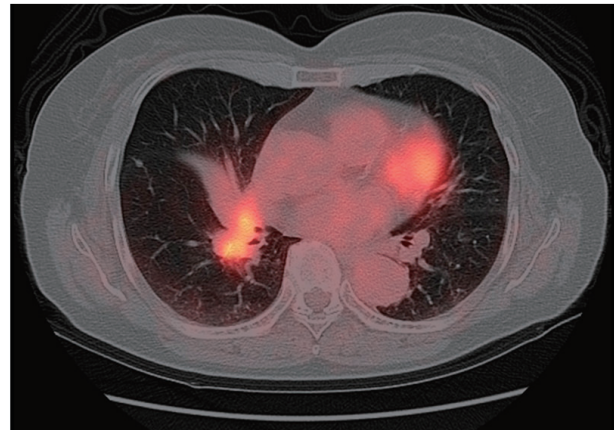


Figure 1. On admission, the patient showed partial atelectasis of the right middle lobe with a nodule exhibiting FDG accumulation located proximal to the right lower lobe (Reprinted from reference 1).

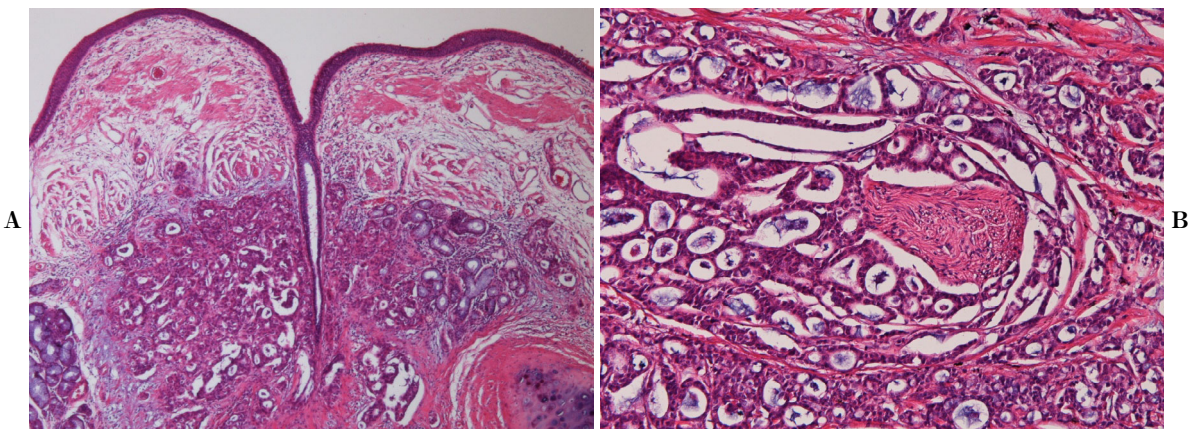


Figure 2. A) The infiltration of atypical cells into the submucosa of the bronchi. B) Cribriform features (a characteristic of adenoid cystic carcinoma) and nerve invasion by tumor cells (Reprinted from reference 1).

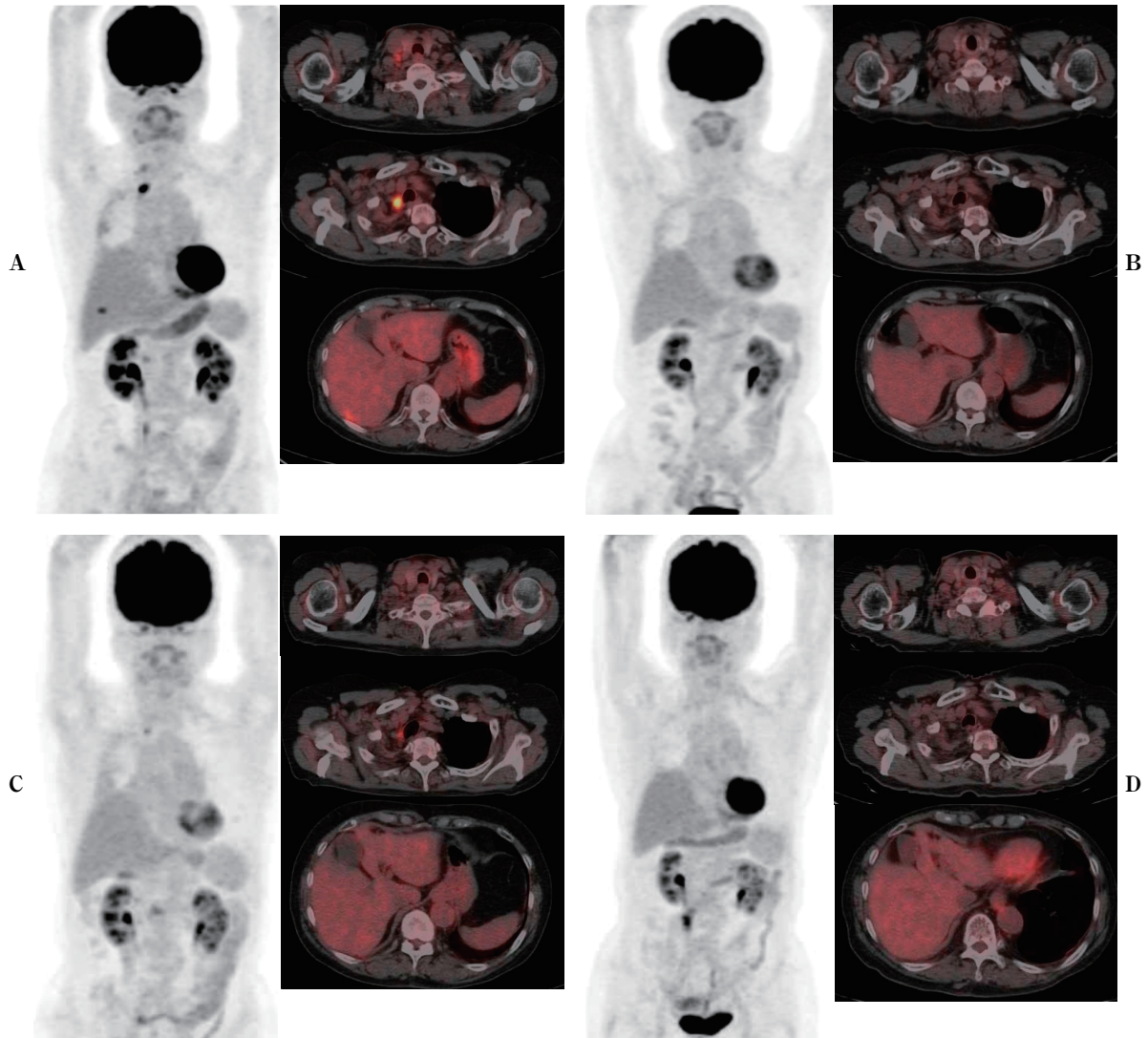


Figure 3. A) At 22 months after surgery, recurrent lesions were found in the liver and mediastinal lymph nodes. B) After four cycles of combination chemotherapy, the recurrent lesions had nearly disappeared. C) At 40 months after surgery, a recurrent lesion was detected in the mediastinal lymph nodes. D) The recurrent lesion disappeared after four cycles of platinum doublet with pemetrexed followed by 31 cycles of pemetrexed maintenance chemotherapy from B (A and B are reprinted from reference 1).

たうえで、患者の希望により経過観察の方針となった。

しかし術後22カ月時の画像所見で、縦隔リンパ節転移、肝転移、多発脳転移を認めた (Figure 3A, 4A)。多発脳転移に対して定位放射線治療 (辺縁線量 24 Gy) を行った後に、非小細胞非扁平上皮癌の標準治療の1つであるシスプラチン・ペメトレキセド併用療法で治療を開始した。シスプラチン (75 mg/m², day 1) + ペメトレキセド (500 mg/m², day 1) の投与を3~4週毎に、4コース投与した。4コース投与後の画像検査にてリンパ節転移、肝転移は著明に縮小し、FDGの異常集積も消失し (Figure 3B), PRと判断した。後療法としてペメトレキセド (500 mg/m², day 1) による維持療法を行い、4

週毎に3コース投与した時点で患者からの希望があり休業した。¹ 再発所見なく経過していたが、休業後18カ月で縦隔リンパ節転移、脳転移による再発を認めた (Figure 3C, 4A)。前回効果があったシスプラチン・ペメトレキセド併用療法を前回と同量で再開したが、Grade 2の食思不振が遷延するため、2コース目からカルボプラチン (AUC 5, day 1)・ペメトレキセド (500 mg/m², day 1) 併用療法に変更して治療を継続した。4週毎に3コース投与後、PRと判断し、後療法としてペメトレキセド (500 mg/m², day 1) による維持療法を4週毎に行い、縦隔リンパ節へのFDGの異常集積は消失した (Figure 3D)。脳転移に対しては追加の放射線治療を施行してい

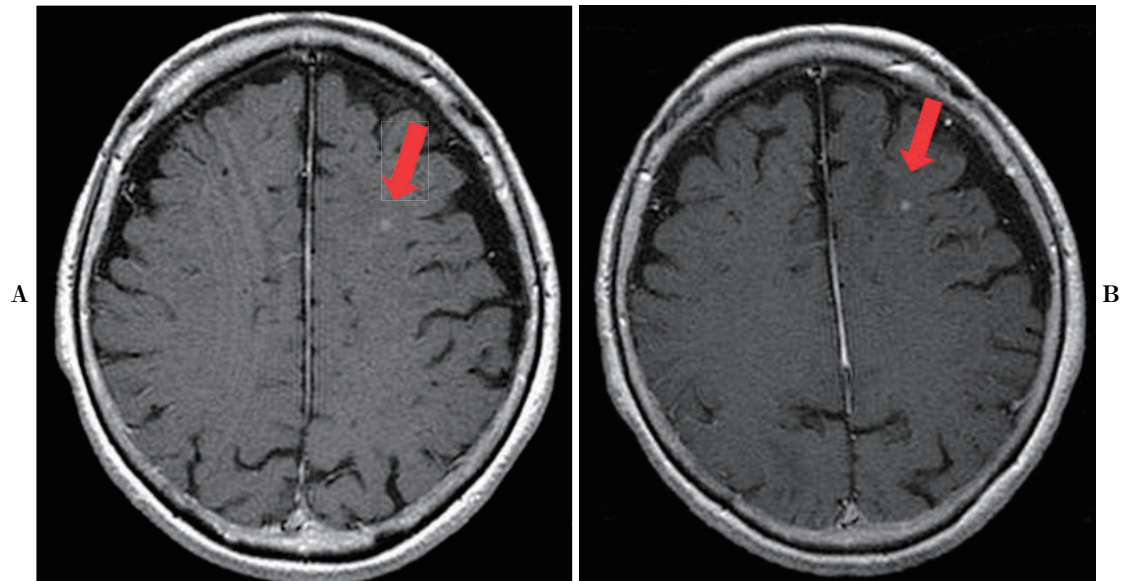


Figure 4. A) At 40 months after surgery, brain metastasis appeared. B) After four cycles of combination chemotherapy and 34 cycles of pemetrexed maintenance chemotherapy from Figure 4A, the metastatic lesion remained stable.

ないが、ペメトレキセドを34コース投与した時点の画像検査 (Figure 4B) で増悪なく経過し、PRを維持した。良好な治療効果が得られたため、36カ月が経過した現在も外来にて投与を継続している。

考 察

肺腺様嚢胞癌は全肺腫瘍の0.04~1%程度を占める気管支腺由来の稀な悪性腫瘍であり、そのうち約90%が気管、主気管支、葉気管支などの中枢気道に発生する。²³ 5年生存率は80~90%とされ、予後は比較的良好と考えられている。^{4,5} しかし、外科的切除が不可能な症例では5年生存率が0%との報告もある。⁶ 現在確立した治療方法は外科的切除だけだが、切除断端が陽性である症例に対して、術後放射線治療を行うことで、完全切除例と同程度の良好な予後が得られたとの報告もある。その一方で、化学療法に関しては、術後補助治療だけでなく、切除不能症例や多発転移に対する積極的治療としても有効性が証明されていない。^{2,7,8} また、肺腺様嚢胞癌に対する化学療法に関して、これまで大規模な比較試験や文献は存在せず、症例規模での報告を認めるのみである。これまでに有効であったレジメンとしては、テガフル/ウラシル+シスプラチン+放射線治療併用療法、シスプラチン+パクリタキセル併用療法、ドセタキセル単剤療法、ゲフィチニブ、イコチニブなどがあげられる。EGFRチロシンキナーゼ阻害剤が有効であった2症例に関してはEGFRの遺伝子変異を認めており、肺腺様嚢胞癌においてもEGFR遺伝子変異を検索する意義があると考えら

れた。⁹⁻¹²

本症例のように、術後に多発転移で再発した症例や外科的切除が不可能な症例に対する治療ガイドラインは、存在しない。本症例は外科的切除施行後に1度目の再発を認め、化学療法休薬後に2度目の再発を認めているため、継続した治療介入が必要であると考えられた。本症例では、非扁平上皮非小細胞肺癌の標準治療である、プラチナ製剤とペメトレキセド併用療法を投与したのちにペメトレキセド維持療法を行ったところ、再発病変に対して非常に良好な治療成績が得られた。

肺癌診療においては、進行非扁平上皮非小細胞肺癌においてシスプラチン+ペメトレキセド併用療法後のペメトレキセド維持療法の有効性が示されている。¹³ しかし、これまでに肺腺様嚢胞癌に対してペメトレキセドが有効であった報告は本症例以外では認めておらず、¹ ペメトレキセド+プラチナ併用化学療法後にペメトレキセド維持療法が長期間有効であった文献報告は検索した範囲では認めない。肺腺様嚢胞癌のような稀な疾患ではその症例の少なさから、標準治療を確立することが難しい。今後、さらなる症例の蓄積が期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 片山優子, 佐渡紀克, 深田寛子, 簗智幸政, 北 英夫, 菅理晴. シスプラチン・ペメトレキセド併用化学療法が有効であった, 肺腺様嚢胞癌の1例. 肺癌. 2013;53:778-781.

2. 横見瀬裕保, 羽場礼次. 稀な組織型の肺腫瘍. 外科治療. 2007;96:671-676.
3. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer*. 1995;75(Suppl):191-202.
4. Prommegger R, Salzer GM. Long-term results of surgery for adenoid cystic carcinoma of the trachea and bronchi. *Eur J Surg Oncol*. 1998;24:440-444.
5. Maziak DE, Todd TR, Keshavjee SH, Winton TL, Van Nostrand P, Pearson FG. Adenoid cystic carcinoma of the airway: thirty-two-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:1522-1532.
6. Hu MM, Hu Y, He JB, Li BL. Primary adenoid cystic carcinoma of the lung: Clinicopathological features, treatment and results. *Oncol Lett*. 2015;9:1475-1481.
7. Chen F, Huang M, Xu Y, Li T, Xie K, Zhang L, et al. Primary tracheal adenoid cystic carcinoma: adjuvant treatment outcome. *Int J Clin Oncol*. 2015;20:686-692.
8. Lee JH, Jung EJ, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, et al. Treatment outcomes of patients with adenoid cystic carcinoma of the airway. *Lung Cancer*. 2011;72:244-249.
9. Suemitsu R, Okamoto T, Maruyama R, Wataya H, Seto T, Ichinose Y. A long-term survivor after aggressive treatment for tracheal adenoid cystic carcinoma: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;13:335-337.
10. Shahid Iqbal M, Aslam S. Primary Adenoid Cystic Carcinoma of Lung - An Overview. *Clinics in Oncology*. 2016;1: 1-5.
11. Fujita M, Matsumoto T, Hirano R, Uchino J, Hirota T, Yamaguchi E, et al. Adenoid Cystic Carcinoma of the Lung with an EGFR Mutation. *Intern Med*. 2016;55:1621-1624.
12. Song Z, Wu W, Zhang Y. Effective treatment with icotinib in primary adenoid cystic carcinoma of the lung with liver metastasis. *J Thorac Oncol*. 2014;9:e67-e69.
13. 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.