

## CASE REPORT

## ドセタキセルが有効であった癌性腹膜炎を呈した肺癌の1例

森本健司<sup>1</sup>・伊達紘二<sup>1</sup>・河野秀彦<sup>1</sup>

## A Case of Lung Cancer with Peritoneal Carcinomatosis Effectively Treated with Docetaxel

Kenji Morimoto<sup>1</sup>; Koji Date<sup>1</sup>; Hidehiko Kawano<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, Kyoto Chubu Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Peritoneal carcinomatosis (PC) is a rare complication of lung cancer. Although several case reports have noted that epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitor treatment was effective in the treatment of PC in patients with EGFR-positive lung cancer, few case reports have documented the successful treatment of driver mutation-negative lung cancer. **Case.** A 76-year-old man presented with dyspnea on exertion. He was diagnosed with stage IVB driver mutation-negative lung adenocarcinoma and received chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab as a first-line treatment followed by maintenance therapy with pemetrexed and bevacizumab. At one year and four months after the initiation of chemotherapy, abdominal computed tomography showed ascites and peritoneal thickening. A relapse of lung adenocarcinoma was diagnosed based on the presence of abdominal paracentesis. He was treated with pembrolizumab as a second-line therapy; however, his ascites increased. He received treatment with docetaxel as a third-line therapy and achieved stable disease. **Conclusion.** If a patient's performance status is good, docetaxel might be effective for the treatment of PC as a complication of relapsed lung cancer.

(JLCC. 2019;59:71-75)

**KEY WORDS** — Peritoneal carcinomatosis, Lung cancer, Docetaxel

Corresponding author: Kenji Morimoto.

Received October 9, 2018; accepted November 24, 2018.

**要旨** — **背景.** 癌性腹膜炎が肺癌において合併することは少ない。Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌では、EGFR-tyrosine kinase inhibitor が奏効した報告があるが、driver mutation 陰性症例での治療成功の報告は乏しい。 **症例.** 76歳男性。肺腺癌 cT4N3M1c stage IVB (TNM 分類第8版；多発腹腔内リンパ節転移、癌性胸膜炎)、driver mutation 陰性の診断で、シスプラチン+ペメトレキセド+ベバシズマブによる1次治療後、ペメトレキセド+ベバシズマブによる維

持療法中であった。治療開始から1年4か月後、腹部CTで腹水貯留と腹膜肥厚を認め、腹腔穿刺で癌性腹膜炎による再発と診断した。ペムプロリズマブによる2次治療を行ったが、腹水貯留は増悪した。ドセタキセルによる3次治療に移行し、病勢制御を得た。 **結論.** Performance Status が良好であれば、癌性腹膜炎を呈する肺癌の再発に対して、ドセタキセルは有効な治療となる可能性がある。

**索引用語** — 癌性腹膜炎、肺癌、ドセタキセル

## 背景

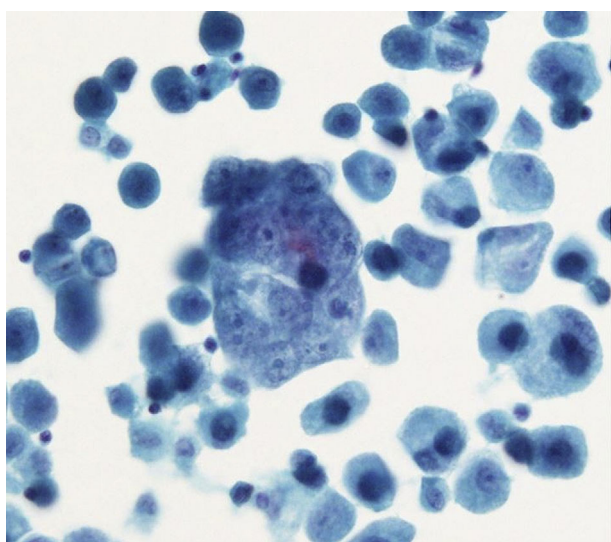
肺癌患者のうち、癌性腹膜炎を合併する頻度は1.2%

と低い。<sup>1</sup> その生存期間中央値は2か月と予後不良である。<sup>1</sup> Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌にEGFR-tyrosine kinase inhibitor が奏効<sup>1</sup>京都中部総合医療センター呼吸器内科。  
論文責任者：森本健司。

受付日：2018年10月9日、採択日：2018年11月24日。

**Table 1.** The Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	5160/ $\mu$ l	AST	32 IU/l	CEA	18.5 ng/ml
Neut	54.5%	ALT	13 IU/l	Sialyl Lewis-X antigen	150 U/ml
Lymph	27.5%	LDH	246 IU/l		
Eosino	9.1%	$\gamma$ -GTP	28 IU/l	<u>Coagulation tests</u>	
Mono	7.9%	TP	6.6 g/dl	PT	102%
Hgb	13.6 g/dl	Alb	3.8 g/dl	APTT	31.5 s
Hct	31.4%	Na	140 mEq/l	D-dimer	4.2 $\mu$ g/ml
PLT	$13.0 \times 10^4$ / $\mu$ l	K	5.2 mEq/l		
		Cl	105 mEq/l		
		BUN	16.2 mg/dl		
		CRE	0.91 mg/dl		
		Glu	101 mg/dl		



**Figure 1.** The cytological features of the ascites. Tumor cells with large nuclei, finely granular chromatin and a high nuclear/cytoplasmic ratio were evident ( $\times 400$ , Papanicolaou staining).

した報告はある一方で,<sup>25</sup> driver mutation 陰性症例での治療報告は乏しい。癌性腹膜炎に対して、ドセタキセルが有効であった症例を経験したため、文献的考察を交えて報告する。

## 症 例

症例：76歳，男性。

主訴：腹部膨満感。

既往歴：高血圧症，ウイルス性髄膜炎。

喫煙歴：20本/日 $\times$ 50年。

内服薬：アムロジピン，ペリンドプリル，メキシレチン，レバミピド，アスピリン，プラバスタチン。

現病歴：X-1年5月に当科で左肺下葉肺腺癌：

cT4N3M1c stage IVB (TNM分類第8版；多発腹腔内リンパ節転移，癌性胸膜炎)，driver mutation 陰性，programmed death-L1 30%と診断された。シスプラチン+ペメトレキセド+ベバシズマブ併用療法による1次治療が部分奏効し，その後，ペメトレキセド+ベバシズマブによる維持療法を継続されていた。X年9月に胸腹部CTで腹水貯留と腸間膜の肥厚を指摘され，腹腔穿刺で，癌性腹膜炎による再発と診断された。ペムプロリズマブによる2次治療が行われたが，2サイクル投与後も腹水貯留が増悪していたため，3次治療の導入目的でX年11月に入院した。

入院時現症：身長162.1 cm，体重60.3 kg，腹囲86.5 cm，体温36.5 $^{\circ}$ C，血圧133/65 mmHg，脈拍78回/分，SpO<sub>2</sub> 95% (室内気)，Performance Status (PS)：1。眼瞼結膜：貧血なし。眼球結膜：黄染なし。頭頸部：リンパ節腫脹なし・圧痛なし。呼吸音：左胸部で減弱。心音：整・過剰心音なし。腹部：膨満・軟・明らかな圧痛なし。四肢：冷感・浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1)：生化学所見ではCRP 1.5 mg/dlと，軽度炎症反応上昇以外に特記すべき異常を認めず，腫瘍マーカーは癌胎児抗原 (CEA) とシアリルイス X 抗原 (SLX 抗原) がそれぞれ18.5 ng/ml (基準値5.0 ng/ml以下)，150 U/ml (基準値38.0 U/ml以下)と上昇していた。腹水細胞診で悪性細胞を検出し，セルブロック法の免疫染色でTTF-1陽性，Napsin A陽性の所見より，肺腺癌の腹膜播種，癌性腹膜炎と診断した (Figure 1)。

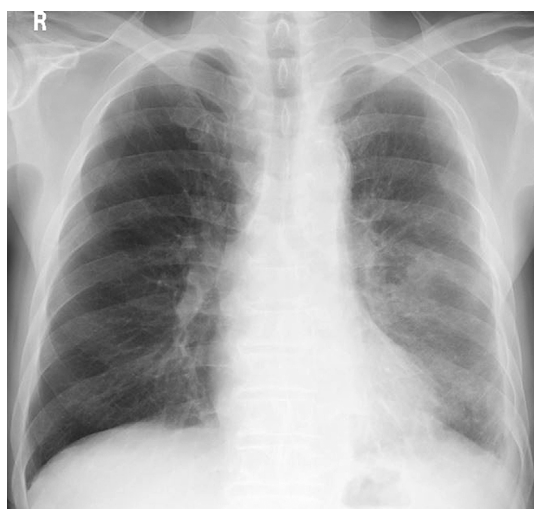
胸部 X 線 (Figure 2)：左胸膜癒着術後，左中下肺野に透過性の低下を認めた。

腹部 CT (Figure 3)：中等度の腹水貯留と腸間膜の肥厚を認めた。傍大動脈リンパ節の腫大がみられた。

入院後経過：当初，3次治療としてドセタキセル+ラムシルマブ併用療法を予定していた。しかし，ラムシル

マブを投与開始直後にアナフィラキシーが出現し、ラムシルマブの投与を断念した。3次治療としてドセタキセル単剤 (60 mg/m<sup>2</sup>) 投与を開始した。ドセタキセル投与を2サイクル終了した時点で、CT画像では腹水貯留は減少していた (Figure 4)。自覚症状の腹部膨満感も改善しており、ドセタキセル投与を継続した。

ドセタキセルを6サイクル投与後、腹水の再貯留傾向が出現した。腹腔穿刺で症状緩和を図りつつ、4次治療として、アルブミン懸濁型パクリタキセルを投与開始した。アルブミン懸濁型パクリタキセルを1サイクル投与後も腹水貯留は増悪し、カルボプラチン+アルブミン懸濁型パクリタキセル併用療法に変更した。カルボプラチン+アルブミン懸濁型パクリタキセル併用療法を1サイクル



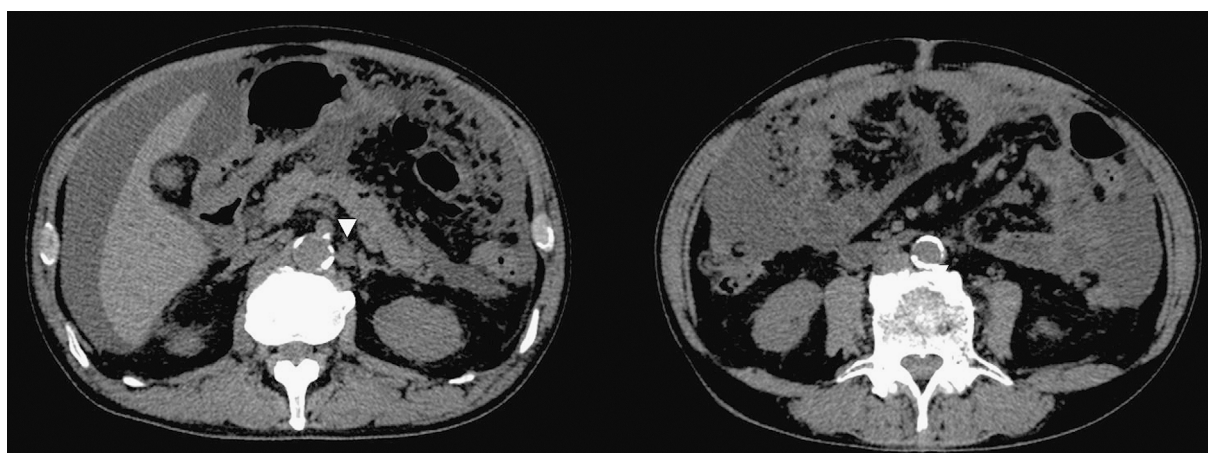
**Figure 2.** Chest X-ray after pleurodesis showed decreased permeability in the left middle and lower lung fields.

投与後も腹水貯留への効果が乏しく、全身状態の悪化もあり、抗癌剤治療は中止した。肺癌の診断から2年、腹水貯留から8か月で原病死した。

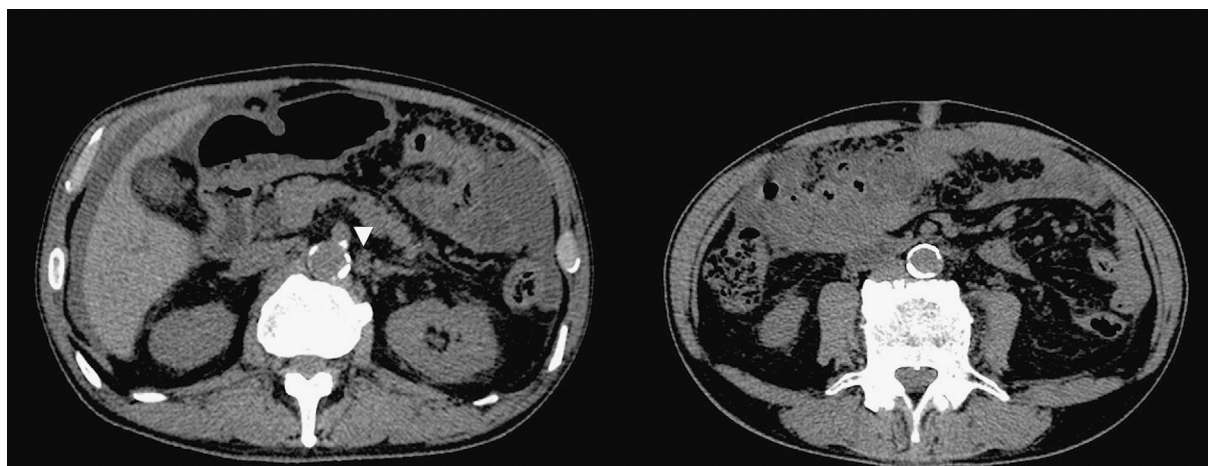
## 考 察

癌性腹膜炎に対する抗癌剤治療は、患者の全身状態が悪化していることや腸管穿孔や閉塞といった予期せぬ合併症を治療中にきたす可能性もあり、治療成績は不良である。<sup>6</sup> 癌性腹膜炎を合併する肺癌の組織型は腺癌が多く、80%程度に癌性胸膜炎の既往があった。<sup>7,8</sup>

また、桜庭ら<sup>9</sup>は肺癌など横隔膜より上に原発巣がある腫瘍において、腹腔内リンパ節転移により、横隔膜の隔壁としての機能が破綻している場合に、癌性腹膜炎をきたしやすい可能性を説明しており、経過中の腹膜炎発症には注意を払うべきである。ドセタキセルはIV期非小細胞肺癌において、2次治療以降での有用性が確立しているが、<sup>10</sup> 腹膜炎合併例の報告は乏しい。胃癌の癌性腹膜炎合併例において、ドセタキセルの薬物動態を調査した報告がある。ドセタキセル静脈内投与後、約20~30%が血中から腹水中へ移行しており、ドセタキセルの腹腔内への移行は良好であることが示唆されている。<sup>11,12</sup> 薬剤の投与方法として、卵巣癌や胃癌では腹腔内投与が、高い腹腔内濃度を長時間維持できることが示されている。特にIII期上皮性卵巣癌では減量手術後の抗癌剤の腹腔内投与は静脈内投与と比較しても有用性が示されているが、<sup>13</sup> 肺癌における腹腔内投与の有用性は報告がなく、明らかでない。本症例はドセタキセル投与前に免疫チェックポイント阻害薬である、ペムプロリズマブを投与している。進行期非小細胞肺癌において、免疫チェックポイント阻害薬投与後、単剤化学療法による全奏効割合が上昇する可能性が報告されており、<sup>14</sup> ペム



**Figure 3.** Abdominal computed tomography on admission showed ascites, peritoneal thickening, and swelling of the para-aortic lymph node (arrowhead).



**Figure 4.** After two cycles of docetaxel therapy, abdominal computed tomography showed decreased ascites. There was no change in the size of the para-aortic lymph node (arrowhead).

プロリゾマブが腹膜炎改善の治療経過に影響を与えた可能性も否定はできない。Vascular endothelial growth factor (VEGF) は癌性腹膜炎における悪性腹水の産生に関与しているとされ、VEGFの抑制は腫瘍の増大や腹水産生、腫瘍浸潤や転移を抑える可能性も示唆されている。<sup>15</sup> 本症例では抗 VEGF receptor 2 抗体であるラムシルマブの投与を施行したが、アナフィラキシーのために断念した。薬剤投与の禁忌がなければ、ラムシルマブの併用も有用である可能性がある。本症例のように PS 良好であれば、ドセタキセルを主体とした抗癌剤治療は考慮してもよいと考える。

## 結語

癌性腹膜炎をきたす肺癌の特徴として、診断時に癌性胸膜炎を呈した症例が多く、治療経過中に癌性腹膜炎の発症に注意する。癌性腹膜炎を呈した肺癌に対してもドセタキセルが有効である可能性がある。肺癌患者における癌性腹膜炎の発症例は少数であり、全身状態不良から抗癌剤治療が行われる症例はさらに少ないが、今後、症例の蓄積が望まれる。

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 91 回日本呼吸器学会近畿地方会・第 121 回日本結核病学会近畿地方会 (2018 年 7 月、神戸) で報告した。

## REFERENCES

1. Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, Kurishima K, Ohtsuka M, Sekizawa K. Peritoneal carcinomatosis in lung cancer patients. *Oncol Rep.* 2001;8:1305-1307.

2. 中田寛章, 辻 忠克, 大崎能伸. Gefitinib が有効であった肺腺癌転移による癌性腹膜炎の 1 例. *癌と化学療法.* 2004;31:87-89.
3. 藤生浩一, 鈴木弘行, 宮元秀昭, 母里正敏. ゲフィチニブ投与 1 年後に発症した急性肺障害・間質性肺炎の 1 例. *肺癌.* 2009;49:183-186.
4. 黄 英文, 佐山宏一, 清水健一郎, 須藤晃彦, 千代谷厚, 田島敦志, 他. 癌性腹膜炎を合併した原発性肺癌の 2 例. *日呼吸誌.* 2012;1:219-224.
5. Kobayashi H, Wakuda K, Takahashi T. Effectiveness of afatinib in lung cancer with paralytic ileus due to peritoneal carcinomatosis. *Respirol Case Rep.* 2016;4:e00197.
6. Sereno M, Rodríguez-Esteban I, Gómez-Raposo C, Merino M, López-Gómez M, Zambrana F, et al. Lung cancer and peritoneal carcinomatosis. *Oncol Lett.* 2013;6:705-708.
7. Su HT, Tsai CM, Perng RP. Peritoneal carcinomatosis in lung cancer. *Respirology.* 2008;13:465-467.
8. Patil T, Aisner DL, Noonan SA, Bunn PA, Purcell WT, Carr LL, et al. Malignant pleural disease is highly associated with subsequent peritoneal metastasis in patients with stage IV non-small cell lung cancer independent of oncogene status. *Lung Cancer.* 2016;96:27-32.
9. 桜庭晶子, 饗庭三代治. 癌性胸膜炎の腹腔への進展, 癌性腹膜炎の胸腔への波及に横隔膜は隔壁として影響を与えるか? *肺癌.* 1994;34:903-910.
10. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:2095-2103.
11. Tamegai H, Kaiga T, Kochi M, Fujii M, Kanamori N, Mihara Y, et al. Pharmacokinetics of docetaxel in gastric cancer patients with malignant ascites. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71:727-731.
12. Naitoh H, Kawaguchi A, Yamamoto H, Mekata E, Tan T, Morii H, et al. Measurement of docetaxel concentration in blood and ascites after drip infusion into each vessel and intraperitoneal cavity of gastric cancer. *Gan To Ka-*

*gaku Ryoho*. 2004;31:2031-2034.

13. Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Sakuma Y, Horie H, Hosoya Y, et al. Treatment of patients with peritoneal metastases from gastric cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018;2:116-123.
14. Schvartsman G, Peng SA, Bis G, Lee JJ, Benveniste MFK, Zhang J, et al. Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017;112:90-95.
15. Masoumi Moghaddam S, Amini A, Morris DL, Pourgholami MH. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31:143-162.