

ステージ I 小細胞肺癌 2 例の治療経験

山梨厚生病院 呼吸器内科 宮木順也 相馬慎也 成宮賢行 千葉成宏
同 呼吸器外科 緒方孝治 橋本良一

要旨：小細胞肺癌は早期からの血行性転移、リンパ行性転移が多く、診断時点ですでに全身癌と捉えられ、外科治療は適応外との判断がなされてきた。しかし近年の化学療法の進歩に加え、TNM 分類によるステージングとそれに基づく症例選択の結果、早期小細胞肺癌において外科治療と術後化学療法により長期生存が期待できることが判明してきた。ステージ I と、II の一部に関しては積極的に外科治療+化学療法が望ましいとの報告が多いが、化学療法施行のタイミングやその内容についてはいまだエビデンスは確立されていない。今回早期小細胞肺癌の集学的治療を行った 2 例を経験し、考察を含めて報告する。

キーワード：小細胞肺癌 外科治療 術後化学療法 予防的全脳照射

はじめに

小細胞肺癌 (small cell lung cancer: SCLC) は早期からの血行性転移、リンパ行性転移が多く、診断時点ですでに全身癌と捉えられ、外科治療は適応外との判断がなされてきた。したがって現在に至るまで全身抗癌剤治療と局所放射線照射療法が発展してきた。しかし、限局型 (limited disease: LD) の SCLC でさえ放射線化学療法による根治は困難 (5 年生存率 15% 前後) である。臨床研究の報告では TNM 分類に基づいて選択された症例群において手術+化学療法により良好な長期生存率が得られることがわかった。今回我々は早期 SCLC 症例に対して外科治療を含めた集学的治療を行った 2 例を経験したので報告する。

症例

症例 1 62 歳、男性

主訴：胸部検診異常

現病歴：2006 年 10 月 21 日胸部レントゲン異常を指摘され 12 月 26 日当科初診した。胸部 CT で左 S9 に結節性病変を認め (図 1)、2007 年 1 月 18 日 TBLB で SCLC と診断した。

患者背景：喫煙指数 800, PS 0

腫瘍マーカー：proGRP 235

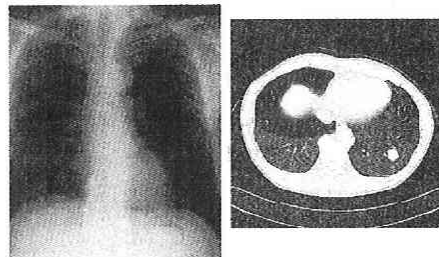


図 1、胸部画像所見 (症例 1)

経過：全身検索の結果、遠隔転移はなく SCLC (左 S9, cT1N0M0), ステージ I A と診断した。根治的切除可能と判断し左下葉切除術、リンパ節郭清術を施行した。郭清したリンパ節に腫瘍組織は認めず術後病期も pT1N0M0, ステージ I A であった。術後化学療法として (CBDCA (AUC 5 day 1)+VP16 (80 mg/m², day 1-3), every 4 weeks) を 4 コース追加し治療を終了した。化学療法追加に伴う有害事象もなく術後 10 ヶ月の時点で腫瘍マーカー、画像所見ともに再発を認めていない。

症例 2 74 歳、男性

主訴：胸部検診異常

現病歴：2006 年 11 月 22 日当科胸部 CT で左 S8 に 38 mm の結節性病変を認めた (図 2)。12 月 11 日 TBLB で SCLC と診断した。

腫瘍マーカー：異常なし

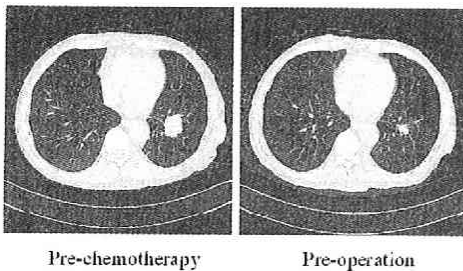


図 2、胸部 CT 所見 (症例 2)

経過：全身検索の結果、遠隔転移はなく SCLC (左 S8, cT2N0M0), ステージ I B と診断した。診断後、術前化学療法として (CDDP (60 mg/m², day 1)+CPT-11 (60 mg/m², day 1, 8, 15 75% dose), every 4

weeks) を 2 コース施行し partial response (PR) の効果を得た。その後左下葉切除術、縦隔リンパ節郭清術を施行した。術後の病理病期は術前化学療法により pT1N0M0, ステージ I A へ down stage していた。その後術後化学療法 (CDDP (60 mg/m², day 1)+CPT-11 (60 mg/m², day 1, 8, 15, 100% dose), every 4 weeks) を 2 コースおよび予防的全脳照射を追加して治療を終了した。術後 10 ヶ月の時点で再発は認めていない。

考 察

(1) 早期 SCLC の治療方針の変遷

SCLC は全肺癌のうち、20~25% を占め診断時にすでにリンパ節転移、血行性転移をしている可能性があり、自然予後の極めて悪い腫瘍である (無治療の場合の MST は 1~3 ヶ月)。そのかわりに抗癌剤に対する感受性が高く多剤併用化学療法で奏効率 70~90% と報告されている¹⁾。放射線照射、手術単独など局所治療のみでは SCLC 症例の長期生存に寄与しない²⁾ との報告から、遠隔転移がなくとも標準的治療は全身化学療法 (+局所放射線療法) と考えられてきた。しかし、LD SCLC の長期生存 (5 年生存) 率は化学療法の発展にもかかわらず 10-15% 程度にとどまっている。

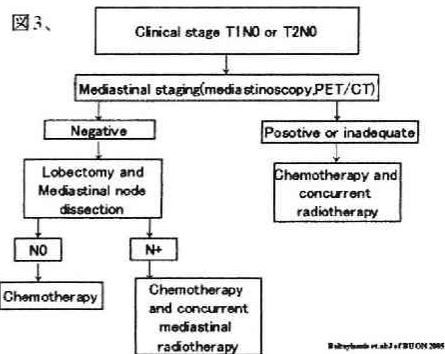
そこで、近年になり外科手術を含めた集学的治療による長期生存率の改善の有無が再度検討されてきた。

(2) SCLC の外科治療適応例の選別とその問題点、根拠について

その中で、抗癌剤治療の発展により効果・安全性の両面について成績が向上したが、症例選択が予後にとって重要であることが判明した。すなわち limited disease (LD)/extensive disease (ED) の分類による症例選択は不適切であり、A new international staging system for lung cancer 1986. (TNM 分類) に基づいて手術適応を検討すべきである³⁾。そこで現時点での SCLC に対する外科治療 + 化学療法の適応はステージ I の症例と、ステージ II の一部と考えられており、5 年生存率はステージ I A、I B、II それぞれ 50% 前後、30% 程度、20% 程度と報告されている^{3)~7)}。

また、SCLC の局所 (胸郭内) 再発率は化学療法単独群で 50-80%、放射線化学療法併用群で 20-50% であるのに対し、外科手術 + 術後化学療法群で 3-10% と局所再発率は手術症例の方が化学放射線療法群より良好である (遠隔転移は同等)。したがって少なくとも局所コントロールに関しては外科治療は有用であると判断される^{4) 6)}。

一方、手術適応決定の上での問題点として臨床病期と病理病期間の乖離の存在があげられる。両者の合致率は 50% 程度であり、N 因子による過小評価が主な要因である^{3) 6)}。症例選択の上では積極的に縦隔鏡や PET/CT などを検討し、より正確な N 因子の評価によるステージング (N 2 症例の除外) が必要であると考えられる¹⁾ (図 3)。



(3) 中枢型と末梢型小細胞肺癌での予後の差異について

SCLC は通常中枢性病変で発症するため、末梢結節型の SCLC とは生物学的な差異がある可能性が指摘されている。中心型 SCLC, ステージ I - II 症例で手術 + CAV6 コース + 予防的全脳照射を施行した臨床試験では 5 年生存率はそれぞれ 50%、35% と報告されている⁸⁾。この成績は末梢型 SCLC と大差はないようである。

(4) 術後化学療法のタイミング、内容、治療期間など

術前または術後の化学療法施行のタイミングについては病理病期 I, II 期であればいずれも長期生存率は同等⁶⁾との報告が多い。また、使用するレジメンに関しては多剤併用化学療法が望ましいようである³⁾。

CAV, CDDP+VP-16, CBDCA+VP-16, CDDP+CPT-11, CBDCA+CPT-11 などあるが、どれが優れているのかは前向き比較試験の結果が必要である。しかしこの病期の症例数は少ないため今後も比較試験は困難が予測される。追加する化学療法の原

則は 1. 十分有効でCR率が高く、2. 速やかに効果が発現し、3. さらに十分に毒性の低いレジメを用いるべき⁷⁾と考えられる。また化学療法の治療期間に関しては、可能な限り4コース以上施行を目標とするべき³⁾とする報告がある。PSが良好な症例に関しては進行期SCLCと同等の化学療法が望ましいようである。

(5) 予防的全脳照射について

過去の報告では放射線治療を追加するものとしなないものが混在しており予防的全脳照射の必要性については定かではない。しかし、SCLCの生物学的特性(早期遠隔転移多い)を考慮すれば進行期SCLCに準じて予防的全脳照射も有効である可能性はある。cT1-3N0M0 SCLC 42例に対し外科手術+化学療法(CAV 6コース)のみ施行した臨床試験では42例中26例(62%)で再発を認め、その部位としては遠隔臓器(骨13(50%)、脳11(42%))が多かった⁹⁾。高い遠隔転移出現率を考慮すると予防的全脳照射は必要かもしれない。

結 語

I. 臨床病期I - II (T1N1まで)のSCLCに対しては外科手術を検討する余地が十分にある。ただし臨床病期と病理病期との間には乖離があり症例選択は慎重に行う必要がある。

II. 追加する化学療法は 1. 十分有効でCR率が高く、2. 速やかに効果が発現し、3. さらに十分に毒性の低いレジメを用

いるべきである。実施期間としては最低4コースを目標にするべきである。

III. 予防的全脳照射の追加も検討を要する。

引用文献

- 1) N. Baltayiannis, N. Bolanos, et al. Surgery in small cell lung cancer when and why. *Journal of BUON* 2005;10:459-472.
- 2) Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small cell or oat-cell carcinoma of the bronchus. Ten-year follow up. *Lancet* 1973;2:63-65.
- 3) Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1615-9.
- 4) Shepherd FA, Evans WK, Feld R, et al. Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell lung carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1988;6:832-8.
- 5) Karrer K, Ulsperger E. Surgery for cure followed by chemotherapy in small cell carcinoma of the lung. *Acta Oncol* 1995;34:899-906.
- 6) Hara N, Ohta M, Ichinose Y, et al. Influence of surgical resection before and after chemotherapy on survival in small cell lung cancer. *J*

Surg Oncol 1991;47:53-61.

7)Merkel NM, Mickisch GH, Kayser

K. Surgical resection and adjuvant chemotherapy for small cell lung carcinoma. Thorac Cardiovasc Surg 1986;34:39-42.

8)Davis S, Crino L, Tonato M. A

prospective analysis on chemotherapy following surgical resection on

clinical stage I-II small cell lung cancer. Am J Clin Oncol 1993;16:93-5.

9)Macchiarini P, Hardin M, Basolo F. Surgery plus adjuvant chemotherapy for T1-3N0M0 small-cell lung cancer. Rationale for current approach. Am J Clin Oncol 1991;14:218-24.