症例報告

膵癌切除例における遅発性孤立性肺転移の臨床病理組織学的特徴と化学療法の意義

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野, 新潟労災病院外科*

高野 可赴 黒崎 功 皆川 昌広

北見 智恵 伊達 和俊* 畠山 勝義

膵癌の3大再発様式は肝転移, 局所再発, 腹膜播種であるが, 肺転移の臨床的特徴や治療については明らかではない. 免疫組織学的に証明された孤立性肺転移4例の臨床病理学的特徴と gemcitabine + TS-1 併用療法 (以下, GS療法) の意義について検討を加えた. 4例とも初回膵切除後に gemcitabine が投与されていた. 術後無再発生存期間は26~78か月であった. 単発病変の2例は原発性肺癌, 多発性の2例は転移が疑われ肺切除が施行された. 全例において病理組織学的, 免疫組織学的に肺転移と診断された. 術後1例を除きGS療法が行われた. 肺切除後の転帰は2例がおのおの36, 14か月生存中で, 2例がおのおの32, 14か月に再発にて死亡した. 膵癌治療切除後の孤立性肺転移は比較的遅発性であり, 肺切除後の化学療法により比較的長い生存期間が得られた. 他の腹腔内再発様式と比較して生物学的悪性度が低い可能性が示唆された.

はじめに

膵癌は治療切除後も高率に腹腔内諸臓器に再発を来すが, 孤立性肺転移についてはその転移経路や病理組織学的特徴が十分に解明されていない. 膵癌の遠隔転移に対する治療は gemcitabine (以下, GEM) による化学療法¹⁾や, 近年は GEM + TS-1 併用療法 (以下, GS療法) の比較的良好な成績が報告され²⁾³⁾, 化学療法の有用性が指摘されている. 膵癌治療切除後の孤立性肺転移4切除例を経験したので文献的考察を加え報告する.

症 例

4例の平均年齢は68歳で全例女性であった (Table 1). 病変は体部3例, 頭部1例で, 閉塞性黄疸は1例で認められた. 術前に肺疾患の既往は認められなかった. 原発巣の膵切除は全胃温存膵頭十二指腸切除が2例, 膵体尾部切除が2例に施行され, 1例で No. 16a2 latero に1個のリンパ節転移が認められた. 切除断端は全例陰性であった.

初回術後の補助化学療法は, GEM 単独 (GEM 1,000mg/m², 3週投与1週休薬) が3例, 5-FU の肝動注門注による肝灌流化学療法 (肝動注 5-FU 125mg/day, 門注 5-FU 125mg/day, 28日間) + GEM (GEM 1,000mg/m², 隔週投与) が1例であった. GEM の投与期間は1例が6か月 (11回), ほか3例は19~21か月 (31~41回) であった.

術後は3~4か月間隔でCTが施行され, 全例再発は術後2年以上経過後に胸部 high resolution CT (以下, HRCT) にて肺腫瘍が指摘された. HRCT 上, 肺腫瘍は単発が2例, 多発が2例 (おのおの2個) であった (Table 2). 単発の2例 (症例1, 4) では原発性肺癌が疑われ, ほか2例 (症例2, 3) では2個の孤立性肺転移が疑われた. 手術適応として, ①耐術性があること, ②膵癌術後腹腔内の原発巣がコントロールされていること, ③肺以外に転移がないこと, ④肺病巣の個数が少なく, すべて切除可能なことが挙げられ, 以上を全例満たしており肺切除が行われた. しかし, 単発例のうち1例 (症例4) は, 開胸時に8個の転移巣が判明した. すべて切除されたが, 胸腔内洗浄

<2010年5月19日受理>別刷請求先: 高野 可赴
〒951-8510 新潟市中央区旭町通1番町757 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野

Table 1 First operation and perioperative demographic data of the 4 patients

Case	Age	Gender	Tumor location	Type of surgery	Histologic grade	S	RP	TN	Stage	Adjuvant chemotherapy (mo)
1	68	Female	Pb	DP	Mod	(+)	(-)	T3N0	III	GEM (21)
2	78	Female	Pb	PPPD	Well	(+)	(+)	T3N0	III	GEM (6)
3	69	Female	Ph	PPPD	Well	(-)	(+)	T3N2	IVa	LPC* + GEM (20)
4	77	Female	Pb	DP	Mod	(-)	(+)	T4N3**	IVb	GEM (19)

Ph, pancreatic head ; Pb, pancreatic body ; PPPD, pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy ; DP, distal pancreatectomy ; Well, Mod, well, moderately differentiated adenocarcinoma ; GEM, gemcitabine

* liver perfusion chemotherapy with 5-fluorouracil via hepatic artery and portal vein

** No. 16 a2 latero lymph node metastasis

Table 2 Clinical characteristics of 4 patients with isolated lung metastases from pancreatic cancer

Case	DFS (mo)	Number of lung nodule (size)	Type of surgery	Chemotherapy	Site of re-recurrence	Prognosis (mo*)
1	37	1 (8mm)	lobectomy [#]	GEM + TS-1	Lung	Alive (36)
2	31	2 (15, 13mm)	partial ^{##}	(-)	(-)	Alive (14)
3	26	2 (4, 6mm)	partial ^{##}	GEM + TS-1	Peritoneum	DOD (32)
4	78	1** (20mm)	partial ^{##}	GEM + TS-1	Lung	DOD (14)

DFS, disease free survival (duration of diagnosis of lung metastases by CT) ; GEM, gemcitabine ; DOD, dead of disease

*survival after resection of lung metastases

** we detected 8 small lung metastases at operation whereas we diagnosed a single nodule by CT before surgery

[#]right middle lobectomy of the lung

^{##}partial resection of the lung

細胞診陽性で姑息的手術となった。

術後の病理組織学的検索では、原発巣と転移巣における組織像の類似性と Thyroid transcription factor-1 (以下, TTF-1) の陰性所見により、全例肺癌の肺転移と診断された (Fig. 1)。

肺切除後は化学療法を拒否した1例(症例2)を除き、3例でGS療法(TS-1, 40mg/m²/day : day 1~14, GEM, 1,000mg/m² : day8, 15)が投与された。しかし、症例4ではTS-1の内服が早期に困難となりGEM単独療法に移行した。化学療法の副作用は症例1, 3においてGrade3の好中球減少がみられ、休薬およびGEMの減量(実投与量800mg/m²)によりGS療方は継続可能であった。また、Grade4以上の重篤な副作用は認められず肺切除後おのおの36, 24か月投与可能であった。症例3は併存疾患として慢性心不全、心房細動があり、GS療法投与12か月後に心房細動、心不全症状が一時重篤化(NYHA分類IV度)して化学療法は中止となった。心電図異常は初回術前から認められており、化学療法と心疾患との関連は否定

的であった。心不全症状軽快後にGS療法を再開したが、原病の悪化とともに心不全症状が再増悪し、肺切除後26か月目で化学療法は中止となった。

肺切除後の転帰は、2例がおのおの36, 14か月生存中で、2例がおのおの32, 14か月に再発死した。症例について詳述すると、症例1は肺切除後3か月後のHRCTにて右S10に6mm大の肺腫瘍が指摘され転移と考えられた。しかし、化学療法の継続にて腫瘍増大なく肺切除後36か月生存中である (Fig. 2)。腫瘍マーカーCEAは肺再発時6.3ng/ml、肺再々発時は5.8ng/mlと軽度高値であり、肺切除後19か月目に11.0ng/mlと上昇したが、その後肺切除後31か月では4.8ng/mlと低下した。CT上腫瘍は33か月にわたり不変であり肺切除後のlong stable diseaseの症例であった。症例2は左右おのおの1個の肺転移切除後、未治療であるものの14か月無再発生存中である。症例3は上述したように心不全治療のため化学療法を6か月休薬したが、肺切除後全経過32か月中24か

Fig. 1 Microscopic findings of case 1

- a: Microscopic findings of the resected pancreatic cancer showed well differentiated adenocarcinoma (H.E. $\times 200$).
- b: Microscopic findings of the resected lung tumor showed well differentiated adenocarcinoma (H.E. $\times 200$). Lung tumor resembled primary tumor in microscopic histological pattern.
- c: Immunohistochemical staining showed thyroid transcription factor-1 was negative for lung tumor ($\times 200$).

月の間 GS 療法が施行された。肺切除後 20 か月後に腹膜再発を来し 32 か月で死亡したが、肺への再々発は最後まで認められなかった。症例 4 は肺

切除後 8 か月後に腹腔内再発は認められなかったものの肺再発再増悪を来し 14 か月で死亡した。

考 察

膵癌治療切除後の腹腔内 3 大再発は肝転移、腹膜播種、局所再発である。特に、肝再発は比較的早期に再発し予後に強い影響を与える^{4)~6)}。しかし、肺再発の再発までの期間は 17.8 か月と肝再発の 8.2 か月に比較して遅発性であることが報告されている⁶⁾。

本邦における膵癌術後における肺転移切除例の報告は、医学中央雑誌で 1983 年～2009 年の期間において「膵癌術後」、「肺転移」、「肺切除」をキーワードとして検索するかぎり 6 例の報告があった (Table 3)^{7)~11)}。Disease free survival (以下、DFS) は、5 例では 3～9 年であり 1 年以内の肺再発例は 1 例のみであった。自験例では 4 例中 3 例は DFS が 26～37 か月と 1 年以内の再発はみられず、1 例は DFS 78 か月と 5 年生存後の再発であった。膵癌術後における肺再発例の全体像を検討する必要があるが、孤立性の肺転移は比較的遅発性に再発する傾向があると思われた。しかし、何故孤立性肺転移が腹腔内再発に比較して遅発性であるかは不明であり、非常に興味深いことである。孤立性肺転移を来す膵癌は、もともと slow growing な発育を示す生物学的に比較的悪性度が低い癌の可能性や、抗癌剤に高い感受性を示す癌の可能性がある。

一方、肺への転移経路であるが、膵臓は門脈系臓器であり、肝転移が最も頻度の高い転移臓器である。しかし、膵後方組織への浸潤やリンパ節転移を来した症例では、直接大循環に入る経路も考えられる。Cascade 理論¹²⁾に従わず肝臓をスキップする経路も否定できないと考えられる。自験の 4 例は、膵後方組織への浸潤陽性が 3 例、膵前方組織への浸潤陽性 2 例であり膵内に限局した癌の例はなく、また 2 群リンパ節転移陽性 1 例、3 群リンパ節転移陽性 1 例と 2 例にリンパ節転移が見られた。したがって、肺転移の経路は系門脈経路だけでなく、直接大循環経路へ流入する経路も否定できないと思われた。

膵癌術後補助化学療法に関する無作為化臨床比

Fig. 2 Clinical course of Case 1

A : Thoracic high resolution CT (HRCT) showed a irregular nodule about 8mm in diameter in the segment 4 of the right lung (arrow).

B : After lung resection, thoracic HRCT showed a small metastatic nodule in the segment 10 of the right lung (arrow head).

C : Last thoracic HRCT showed that a small metastatic nodule is detectable in the segment 10 of the right lung (arrow head).

① first operation ② lung recurrence ③ resection of lung metastasis ④ lung re-recurrence ⑤ Alive

Table 3 Reported cases of resection of isolated lung metastases from pancreatic cancer

Author (Year)	Type of surgery	Stage	DFS (mo)	Number of lung nodule	Chemotherapy after lung resection	Site of re-recurrence	Prognosis (mo*)
Ito ⁷⁾ (2003)	TP	IVa	108	4	n.d.	(-)	Alive (11)
Sakurai ⁸⁾ (2004)	PPPD	II	60	1	n.d.	(-)	Alive (4)
Shimada ⁹⁾ (2004)	PD	IVb	60	1	n.d.	(-)	Alive (24)
Enomoto ¹⁰⁾ (2008)	PD	I	8	1	n.d.	(-)	Alive (6)
Hoda ¹¹⁾ (2009)	DP	II	48	2	GEM	Lung, Peritoneum	DOD (37)
Hoda ¹¹⁾ (2009)	PPPD	IVa	36	1	n.d.	(-)	Alive (6)

DFS, disease free survival (duration of diagnosis of lung metastases by CT); n.d., not described; PPPD, pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy; DP, distal pancreatectomy; TP, total pancreatectomy; GEM, gemcitabine; DOD, dead of disease

*survival after resection of lung metastases

較試験のうち、Oettel らによる CONKO-001 により GEM 投与の有用性が示され¹³⁾, GEM が膵癌術後補助化学療法の第一選択薬と位置づけられている。同試験では GEM の投与期間は 6 か月間であったが、自験 4 例の初回術後の GEM の投与期間は 1 例が 6 か月 (11 回), 他の 3 例が 19~21 か月 (31~41 回) であった。膵癌術後補助化学療

法における GEM の投与期間について、無作為比較試験による報告はなく、適切な GEM の投与期間については今後の課題と考えられた。

膵癌の遠隔転移に対し切除が行われることは極めてまれである。自験例のうち、肺切除後 2 例は肺の再々発を来したが、2 例では肺の再々発は認められなかった。本邦の膵癌術後肺転移切除の報

告6例中、肺切除後の生存期間は2年以上が2例に過ぎない。したがって、肺切除が予後の経過に寄与しているかは疑問であり今後の検討を要する。膵癌の転移巣に対する切除について Shrikhande ら¹⁴⁾の検討では、肝転移、腹膜播種の切除後の median survival time はおのおの 11.4, 12.9 か月と報告している。現状では転移巣切除の意義は十分には見出されず、手術適応は症例ごとに慎重に検討すべきである。しかし、転移巣切除により病理組織学的診断を行うことが可能となり、適正な化学療法を選択できる意義は大きいと思われる。

原発性肺癌か転移性肺腫瘍かの鑑別には、免疫染色検査による TTF-1 の有用性が報告されている¹⁵⁾。本邦の報告例6例中、TTF-1 の陰性例は4例であった。自験例は原発巣との組織像の類似性に加え、全例 TTF-1 陰性であり免疫組織学的に肺転移と診断された。

本邦の報告例のうち、肺切除後の化学療法の記載は1例のみでほかは記載されていない。自験例は化学療法を拒否した1例を除く3例に肺切除後GS療法が行われた。症例1は肺切除後3か月後に肺再々発が認められたが化学療法の継続にて腫瘍の増大なく肺切除後36か月生存中であり、化学療法の効果は long stable disease と考えられた。症例3においては肺切除後の DFS は20か月であり、化学療法の効果があったと思われるが、肺切除後32か月後に腹膜再発にて死亡した。症例3においては心不全症状増悪により化学療法の継続が困難であったことも腹膜再発の一因と思われた。TS-1 の心毒性の報告は見られないが、5-fluorouracil の心毒性は1.6%~18%と報告されており¹⁶⁾、虚血性心疾患の頻度が最も高く、投与5日以内の発症が多いと報告されている¹⁷⁾。GEM の心毒性の報告は心房細動の報告が3例と極めてまれである。いずれも GEM 投与24時間以内に心房細動の発症を繰り返すことが報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。しかし、症例3の心不全症状増悪、心房作動発症前2週間以内に GEM、TS-1 は投与されておらず副作用は否定的であった。

孤立性肺転移は他の再発様式と比較して遅発性

に発現し、かつ転移確認後の生存期間も長い傾向にある。これは原発巣の生物学的悪性度が比較的低いことに加え、抗癌剤に感受性が高いことを示している可能性がある。その生物学的特性や転移経路は未解明だが、術後遠隔期においても注意深い観察が必要であり、かつ孤立性の肺転移に対しては、症例によっては積極的な切除と化学療法は予後を改善している可能性もあると思われた。膵癌術後の嚴重な経過観察と積極的な集学的治療は意義があると思われた。

文 献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* **15** : 2403—2413, 1997
- 2) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T et al : Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* **5** : 1575—1579, 2006
- 3) Saif MW : Is there a standard of care for the management of advanced pancreatic cancer? Highlights from the Gastrointestinal Cancers Symposium. Orlando, FL, USA. January 25—27, 2008. *JOP* **8** : 91—98, 2008
- 4) Takamori H, Hiraoka T, Kanemitsu K et al : Identification of prognostic factors associated with early mortality after surgical resection for pancreatic cancer—under-analysis of cumulative survival curve. *World J Surg* **30** : 213—218, 2006
- 5) Takamori H, Hiraoka T, Kanemitsu K et al : Long-term outcomes of extended radical resection combined with intraoperative radiation therapy for pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **15** : 603—607, 2008
- 6) Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N et al : Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* **35** : 600—604, 2009
- 7) 伊藤 博, 木村文夫, 清水宏明ほか : 進行膵癌術後9年で生じた両側肺転移の1切除例. *日臨外会誌* **64** : 1366—1369, 2003
- 8) 櫻井裕幸, 羽田真朗, 小山敏雄ほか : 膵癌手術5年後に孤立性肺転移を認めた1症例. *山梨肺癌研会誌* **17** : 102—106, 2004
- 9) 島田順一, 伊藤和弘, 西村元宏ほか : 孤立性結節性膵癌肺転移の1切除例. *日呼外会誌* **19** : 581—584, 2004
- 10) 榎本 豊, 齋藤祐二, 谷村繁雄ほか : 術中穿刺細胞診が有用であった膵臓癌孤立性肺転移の1切除例. *日呼外会誌* **23** : 75—80, 2009

- 11) 保田紘一郎, 片岡正文, 仁熊健文ほか: 肺癌肺転移の2切除例. 日臨外会誌 **70**: 691—696, 2009
- 12) Weiss L, Voit A, Lane WW: Metastatic patterns in patients with carcinomas of the lower esophagus and upper rectum. *Invasion Metastasis* **4**: 47—60, 1984
- 13) Oettle H, Post S, Neuhaus P et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* **17**: 267—277, 2007
- 14) Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C et al: Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* **14**: 118—127, 2007
- 15) Nakamura N, Miyagi E, Murata S et al: Expression of thyroid transcription factor-1 in normal and neoplastic lung tissues. *Mod Pathol* **15**: 1058—1067, 2002
- 16) Labianca R, Beretta G, Clerici M et al: Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: A study on 1083 patients. *Tumori* **68**: 505—510, 1982
- 17) Meydan N, Kundak I, Yavuzsen T et al: Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up. *Jpn J Clin Oncol* **35**: 265—270, 2005
- 18) Santini D, Tonini G, Abbate A et al: Gemcitabine-induced atrial fibrillation: a hitherto unreported manifestation of drug toxicity. *Ann Oncol* **11**: 479—481, 2000
- 19) Ferrari D, Carbone C, Codeca C et al: Gemcitabine and atrial fibrillation: a rare manifestation of chemotherapy toxicity. *Anticancer Drugs* **17**: 359—361, 2006

Clinicopathological Features of Delayed Isolated Lung Metastases after Radical Pancreatectomy for Pancreatic Cancer

Kabuto Takano, Isao Kurosaki, Masahiro Minagawa,
Chie Kitami, Kazutoshi Date* and Katsuyoshi Hatakeyama
Division of Digestive and General Surgery, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
Department of Surgery, Niigata Rosai Hospital*

Clinical characteristics and the treatment of the lung metastases from pancreatic cancer have not been fully investigated. We report clinical features of 4 cases with isolated lung metastases that had been proven by immunohistochemical method and examined the efficacy of chemotherapy. Four cases received gemcitabine chemotherapy after primary pancreatectomy. Thoracic high resolution CT detected lung nodules in all cases. Disease free survival was 26-78 months. All cases received resection of lung nodule; 2 cases with single nodule were diagnosed as primary lung cancer and another 2 cases with two nodules were diagnosed as lung metastases. In all cases, pathological and immunohistochemical examination revealed lung metastasis from pancreatic cancer. All but one patient received combination with gemcitabine and TS-1 chemotherapy after lung resection. Two cases died of relapse at 32, 14 months after lung resection, while another 2 cases are alive at 36, 14 months. Isolated lung metastasis after radical surgery for pancreatic cancer showed delayed recurrence and low malignant potential. Long survival term was obtained by chemotherapy after lung resection. It is suggested that close follow-up after pancreatectomy and effective chemotherapy seem to be essential for improving the prognosis of the lung recurrence.

Key words: pancreatic cancer, isolated lung metastases, chemotherapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **43**: 1270—1275, 2010]

Reprint requests: Kabuto Takano Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951-8510 JAPAN

Accepted: May 19, 2010