症 例

肺全摘を含む集学的治療を行った心膜浸潤ⅡB期肺小細胞癌の1例

東住吉森本病院外科¹⁾, 同 病理診断科²⁾, 関西労災病院呼吸器外科³⁾

森 田 隆 平¹⁾ 石 神 浩 平²⁾ 岩 田 隆³⁾

背景：限局型小細胞肺癌は臨床病期Ⅰ期のみ外科切除が推奨されているが，2015年の米国のNCDデータベースによる調査では，局所進行のみであればⅡ期以上の小細胞癌患者でも手術を組み合わせることで長期生存が得られる可能性があると考えられた。症例：64歳，男性。遷延する咳嗽を主訴に胸部CT検査を施行したところ左肺門部に約5cmの腫瘤影を認め，気管支鏡検査で小細胞癌と診断。PET/CT検査および頭部造影MRI像上遠隔転移はなくc-T2aN0M0，c-stageⅠBと診断され，当科紹介となった。術中に心膜浸潤を疑い，心膜合併切除を含む左肺全摘および縦隔郭清を施行した。術後病理学的に心膜浸潤を認めp-T3N0M0，p-stageⅡBと診断。術後補助化学療法としてCBDCA+VP16を6コース施行。その後，予防的全脳照射を追加され，術後3年9カ月後の現在も無再発で経過中である。

索引用語：小細胞癌，外科治療，化学療法

はじめに

現在Web上にアップロードされている「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2017年版」では，限局型小細胞肺癌は臨床病期Ⅰ期のみグレード1Cで外科切除を行うことが勧められている¹⁾。小細胞肺癌の治療の主軸はあくまで化学療法であり，非小細胞肺癌のようにⅡ期・Ⅲ期の症例に対する外科治療は明確なエビデンスがないとされている。今回われわれは，縦隔リンパ節転移がなく局所進行のみの臨床病期ⅠB期の小細胞肺癌に対し，術中所見にて肉眼的に心膜浸潤を疑いⅡB期と判断したものの，根治切除を目指した拡大切除を含む集学的治療で治癒が得られる可能性が示唆された症例を経験したので報告する。なお，文献的考察においては，ガイドラインのほか2018年6月にPubMedで「small cell lung cancer」「surgery」を用いて検索しえた論文報告を参照した。

症 例

症例：64歳，男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：高血圧症，逆流性食道炎。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：20本/日×44年，(20-64歳)。

現病歴：高血圧症，逆流性食道炎にて近医通院中，2014年5月より遷延する咳嗽を自覚し，6月に近医を受診。胸部X線検査像上左肺門部に異常影を認め，当院呼吸器内科紹介となった(Fig. 1A)。頸部リンパ節腫大はなく呼吸音・清。胸部CT検査で左肺下葉下肺静脈頭側縁から上葉舌区枝根部にかけて約5cmの腫瘤影を認めた(Fig. 2A, B)。気管支鏡検査では左底区域枝入口部に粘膜不整を認め，同部位からの生検で小細胞癌と診断した。Fluorodeoxyglucose(以下FDG)-PET/CT検査では同腫瘤影に一致してSUV-max 6.2のFDG異常集積を認めたものの，縦隔リンパ節のほかに集積を認めなかった。また，頭部造影MRI像上脳転移はなかった。胸部CT像上，腫瘍は左下葉S8中枢付近を主座とし葉間を越えて舌区域に浸潤し左上肺静脈を背側より圧排していたが，浸潤はないと判断されc-T2aN0M0，c-stageⅠB(第7版)と診断された。血液生化学所見に異常はなく，ProGRPを含む各種腫瘍マーカーも陰性であった。

経過：ⅠB期小細胞癌の診断で当科紹介となった。CTを見直すと，上肺静脈根部では周囲心膜への浸潤があるかどうか判断が難しかったが(Fig. 2C)，心膜浸潤がないとしても十分な外科的切除縁を得るために

2018年7月11日受付 2018年10月31日採用

〈所属施設住所〉

〒546-0014 大阪市東住吉区鷹合3-2-66

Fig. 1A. A chest radiograph taken before surgery demonstrates a left hilar mass (arrows). B. A chest radiograph taken 3 years and 9 months after left pneumonectomy shows no recurrent signs.

Fig. 2A. An axial view of chest computed tomography (CT) of the lung window demonstrates a lung tumor in the left hilum (gray arrows). The tumor seems invading the upper lobe beyond the major fissure (white arrow). The left lower pulmonary vein seems compressed by the tumor (black arrows). B. The mediastinal window of the same scan. C. The mediastinal window of the CT shows unclear margin between the left upper vein (black arrows) and the tumor.

上肺静脈は心嚢内処理が必要と考えられた。内科での術前診断通り臨床病期 IB 期として、ガイドライン通り外科的切除を先行し術後補助化学療法を行うこととした。腫瘍は舌区域枝に広汎に接しており、気管支形成による上大区域温存は R1 手術になる可能性があったため左肺全摘を行うこととした。10cm の腋窩小開胸によるアクセスウィンドウのほか、第 7 肋間前腋窩線上にポートを置き胸腔鏡補助下に手術を行った。下葉 S8 から葉間を越えて舌区に浸潤する 6.5cm 大の腫瘍を認めたが、播種や胸水はなかった。下肺静脈は心嚢外で確保できたが、V4 + 5 が根部および周囲心嚢まで浸潤されており心嚢を切開して上肺静脈を心嚢内

で離断した。左主肺動脈は Botallo 靱帯より末梢で確保でき、予定通り心膜合併切除を含む左肺全摘および縦隔郭清を施行した。手術時間は 1 時間 57 分、出血量は 195g で、s-T3N0M0、s-stage IIB (第 7 版) と診断した。切除標本での病理組織検査では術前と同じく多角形、裸核状の小型の腫瘍細胞がロゼット状に増殖しており (Fig. 3)、気管支内腔や心膜を含む周囲臓器への浸潤を認め、小細胞癌 p-T3N0M0、p-stage IIB (第 7 版) と診断された。術後補助化学療法として CBDCA + VP16 を 6 コース施行。その後、予防的全脳照射を追加され術 3 年 9 カ月後の現在も無再発で経過中である (Fig. 1B)。

Fig. 3. Hematoxylin-eosin stain of the specimen demonstrates that small to medium sized, round-shaped or polygonal cells with bare nucleus are proliferating in rosette form.

考 察

近年、小細胞癌に対する外科手術の役割について再考すべきではないかという内容の報告が相次いで出されている^{2)~7)}。特に、プラチナ系細胞障害性抗癌化学療法と外科手術との組み合わせが有用であるとして、Ⅱ期以上の小細胞癌であっても手術治療を組み合わせた集学的治療が検討されるべきとの報告がある²⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾。現在、限局型小細胞肺癌は臨床病期Ⅰ期のみグレード1Cで外科切除を行うことが勧められている¹⁾。参照とされる肺癌取り扱い規約は非小細胞肺癌の治療を行うために策定されたものであり、非小細胞肺癌の予後を予測し、治療を層別化し最適化するため非小細胞肺癌の臨床データをもとに議論され取り決められたものである。規約更新の際も非小細胞肺癌の最新の臨床的知見に基づいて議論が行われ改訂されてきているものであって、小細胞肺癌の治療経験を反映して策定されているものではない。

従来、小細胞癌の治療においては「限局型 (limited disease)」と「進展型 (extensive disease)」に分けて議論されてきたが、以前より便宜的にこのTNM分類が用いられてきた。「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2017年版」においても「limited」と「extensive」の定義が確立していない現状ではTMNの記載は重要である、としている。現在、小細胞肺癌の臨床データに基づいて策定された規約はなく、限局型か進展型かの定義すら曖昧な現状において、便宜的にこの非小細胞肺癌の臨床データを元に作られた規約を適

用して治療を行うことが実地臨床としては一般的であり、また、そうせざるを得ない。そして、この非小細胞肺癌のTNM分類は小細胞癌に適用しても予後をよく反映することが知られている⁹⁾。

今般の第7版から第8版への規約の更新に伴い、最大腫瘍径が4 cmを超えるものはT2bとなり、N0M0であってもⅡA期となってガイドラインを厳密に適用すると手術推奨から外れることになった。2017年版のガイドライン中では、Vallieresらの報告を引用して「第8版での臨床病期Ⅰ期、ⅡA期の小細胞癌に対する外科治療は治癒が得られる可能性があり、切除後に小細胞肺癌の診断が得られるケースも存在することから、すでに実地臨床にもこの方針が踏襲されつつある」としている¹⁾⁹⁾。

われわれも過去に小細胞癌の外科治療例を後方視的に検討し、外科手術のメリットとして正確な診断をつけることができることと局所再発を制御できることを挙げ、Ⅱ期・Ⅲ期でも外科治療を含めた集学的治療を考慮すべきであると報告している⁴⁾。われわれの検討では、術前または術中迅速診断で小細胞癌と診断されたものは75%であり、25%は切除標本からの診断であった。臨床病期においてもⅠA期の34%、ⅠB期の80%、ⅡB期の50%が病理病期よりも低く評価されていた。また、この研究では周術期に化学療法を受けた患者は58%しかいなかったにもかかわらず、臨床病期ⅠB期以下とⅡA期以上の5年生存率はそれぞれ61.2%と44.4%と予後は悪くなかった。この結果は進行癌であっても外科治療で恩恵を受けられる患者群が存在していることを示唆している。

そうなると従来のガイドライン以上に踏み込んだ、小細胞癌の実際の治療結果に即したガイドラインの策定が待たれる。前向きの大規模臨床試験などは到底実現不能であろうから、日本でもNCDのデータベースを活用するなどして後方視的にでも大規模なエビデンスを得ての解析が待たれる。米国ではAmerican College of Surgeons Commission on CancerとAmerican Cancer Societyが合同で1,500以上の施設から2,600万人の患者を含めたNCDのデータベースから、ⅢA期までの小細胞肺癌に対して外科治療を行った2,476例と非手術症例26,145例を比較して検討している³⁾。これによると、最も全生存が良かったのは外科治療に化学療法を組み合わせた群で、臨床病期Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期の5年生存率はそれぞれ51%、25%、18%であった。この報告ではⅠ期だけでなくⅡ期、Ⅲ期の症例におい

でも外科手術を治療に組み込むことで恩恵を受ける患者群があると結論づけている。詳細な検討はないものの、英国でも同様に大規模なデータベースを使った後ろ向きの検討がなされており、465例の切除例を検討して一部の患者には切除が有益であり、非小細胞肺癌に匹敵する予後が得られたと報告している⁶⁾。Schreiberらも外科手術例について検討し、特に肺葉切除施行例やリンパ節転移症例には予後の延長が見られ、術後放射線治療も有意に予後を延ばしていたとして、外科手術と化学療法の組み合わせによる限局型小細胞癌の治療について、今後大規模な前向き試験で検討すべきとしている⁷⁾。

数少ない小細胞癌の前向き研究でも外科手術は良好な局所制御率が報告されている¹⁰⁾。小細胞癌の治療は化学療法も含めて長らく進歩がなく、Ⅱ期・Ⅲ期小細胞肺癌の治療成績を向上させるためにも外科手術と補助化学療法を組み合わせた集学的治療法を再検討する時期に来ているのではないかと考えられる。

結 語

外科治療を組み合わせた集学的治療で長期無再発が得られた心膜浸潤を伴う肺小細胞癌の1例を経験した。

利益相反：なし

文 献

- 1) 日本肺癌学会/編：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2017年版。2017, (Accessed Jun. 23, 2017, at http://www.haigan.gr.jp/guideline/2017/1/3/170103010100.html-s_1_3_1_64)
- 2) Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, et al : Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy : Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 ; 129 : 64-72
- 3) Combs SE, Hancock JG, Boffa DJ, et al : Bolstering the case for lobectomy in stages I, II, and IIIA small-cell lung cancer using the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol* 2015 ; 10 : 316-323
- 4) Iwata T, Nishiyama N, Nagano K, et al : Role of pulmonary resection in the diagnosis and treatment of limited-stage small cell lung cancer : revision of clinical diagnosis based on findings of resected specimen and its influence on survival. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012 ; 60 : 43-52
- 5) Lim E, Belcher E, Yap YK, et al : The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer : time to reevaluate. *J Thorac Oncol* 2008 ; 3 : 1267-1271
- 6) Luchtenborg M, Riaz SP, Lim E, et al : Survival of patients with small cell lung cancer undergoing lung resection in England, 1998-2009. *Thorax* 2014 ; 69 : 269-273
- 7) Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al : Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer : should its role be re-evaluated? *Cancer* 2010 ; 116 : 1350-1357
- 8) Badzio A, Kurowski K, Karnicka-Mlodkowska H, et al : A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy vs. non-surgical management in limited-disease small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 ; 26 : 183-188
- 9) Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, et al : The IASLC Lung Cancer Staging Project : proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 : 1049-1059
- 10) Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M, et al : Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB : long-term results of a phase II trial. *Br J Cancer* 1999 ; 81 : 1206-1212

MULTIMODAL THERAPY INCLUDING PNEUMONECTOMY FOR STAGE IIB SMALL CELL LUNG CANCER WITH PERICARDIAL INVASION—REPORT OF A CASE—

Ryuhei MORITA¹⁾, Kohei ISHIGAMI²⁾ and Takashi IWATA³⁾Departments of Surgery¹⁾ and Diagnostic Pathology²⁾, Higashisumiyoshi Morimoto HospitalDepartment of General Thoracic Surgery³⁾, Kansai Rosai Hospital

Surgical treatment is recommended only for the patients with the stage I disease among those with small cell lung cancer (SCLC). However, according to the large retrospective study by American NCD database in 2015, even if the stage is II or more, the disease could be curable by combination of surgery and chemotherapy if it only locally advances, like a case that we report herein. A 64-year-old man presenting with persisted cough visited a clinic and a left hilar mass was pointed out by chest radiography. He was referred to our hospital for further evaluation. A chest CT scan demonstrated an about 5-cm left hilar mass. Bronchoscopic biopsy disclosed small cell carcinoma. No systemic dissemination was pointed out by both positron emission CT scans and brain magnetic resonance imaging. He was diagnosed as to have c-T2aN0M0 c-stage IB disease. Concerning his wish to have surgical treatment, left pneumonectomy was planned. Pericardial invasion was suspected intraoperatively, thus, combined resection of the pericardium with left pneumonectomy and mediastinal dissection were carried out. Pericardial invasion was pathologically evidenced and the disease was diagnosed as p-T3N0M0 p-stage IIB. As adjuvant chemotherapy, six courses of CBDCA+VP-16 were administrated. Then, prophylactic whole brain irradiation was added. He is doing well without the disease 3 years and 9 months after the surgery.

Key words : small cell carcinoma, surgery, chemotherapy