

The patient developed left abdominal pain due to a bulky sigmoid colon tumor 6 months later, and was preoperatively diagnosed with primary colon cancer. She underwent colonic resection, and the pathology specimen demonstrated poorly differentiated squamous cell carcinoma that was suspected to be colonic metastasis from the primary lung cancer. The postoperative course was uneventful, and she was discharged. Chemotherapy for the lung cancer was scheduled in the department of pulmonary surgery.

This report presented a rare case of colonic metastasis from lung cancer. When patients with advanced primary lung cancer complain of abdominal symptoms, we should consider gastrointestinal tract metastasis from lung cancer.

Keywords

Colonic metastasis, Primary lung cancer, Squamous cell carcinoma

Background

Lung cancer is the most frequent cause of cancer death [1]. About 50% of all lung cancers have distant metastasis at the time of the initial diagnosis [2]. The brain, liver, adrenal glands, and bone are the most common sites of metastatic disease in patients with lung cancer [3]. Several autopsy studies reported that gastrointestinal metastasis from primary lung cancer occur in about 0.2 to 11.9% of cases [2,4-7]. A review of these studies indicates that the rate of metastasis of primary lung cancer to the gastrointestinal tract in autopsy studies is more common than originally thought. On the other hand, the clinical prevalence of symptomatic gastrointestinal metastasis of lung cancer is only 0.2 to 0.5% [5,8-11]. Within the gastrointestinal tract, the small bowel is the most common site of metastases from primary lung cancer [2]; however, the clinical prevalence of symptomatic colonic metastasis is extremely rare. This report presents a rare clinical case of colonic metastasis from primary squamous cell carcinoma of the lung.

Case presentation

A 60-year-old female with anorexia and fatigue was referred to the department of pulmonary surgery with a diagnosis of primary lung cancer. She had no past history of serious illnesses, operations or hospitalizations. The tumor markers were CEA 9.7 ng/ml, CYFRA 4.9 ng/ml, and SCC 0.6 ng/ml, respectively. A chest X-ray showed a 55 mm round mass in the right upper lung field (Figure 1a). Chest computed tomography (CT) revealed a mass in the right upper lobe with infiltration to the B2 and B3 bronchus and enlarged lymph nodes of the left upper mediastinum (#2 L), subcarina (#7) with infiltration to the esophagus and lesser curvature of the stomach (Figure 1b). In addition, positron emission tomography (PET)-CT revealed positive findings of the same lesions revealed by CT with no other positive lesion (maximum standardized uptake value (Max SUV): lung tumor 19.5, lymph nodes #2 L 9.3, #7 24.3, lesser curvature of the stomach 13.2) (Figure 2). A bronchoscopic biopsy specimen of B2 and B3 revealed squamous cell carcinoma. Upper gastrointestinal endoscopy showed an ulcerative lesion in the upper thoracic esophagus and a biopsy specimen from the lesion revealed invasion of the metastatic lymph nodes to the esophagus. The patient was diagnosed with primary squamous cell carcinoma of the lung, T2b N3 M1b (extrathoracic lymph node) Stage IV, and was treated with chemoradiotherapy.

Figure 1 Chest X-ray and computed tomography(CT) shows a huge tumor in the right lung field. (a) Chest X-ray shows a 55 mm round mass in the right upper lung field. **(b)** Chest computed tomography scan reveals the mass in the right upper lobe with infiltration to B2 and B3a bronchus

Figure 2 Chest computed tomography (CT) scan. The CT scan reveals the mass in the right upper lobe and enlarged lymph nodes of the upper mediastinum, around the upper thoracic esophagus and lesser curvature of the stomach. Positron emission tomography (PET)-CT reveals positive findings of the same lesions as the CT scan with no other positive lesion (maximum standardized uptake value: lung tumor 19.5, lymph nodes #2 L 9.3, #7 24.3, lesser curvature of the stomach 13.2)

The patient initially received 60 mg/m² docetaxel and 100 mg/m² nedaplatin on day 1, and this was repeated every 3 weeks. The patient experienced an adverse drug reaction, judged to be platinum allergy, after the first treatment, thus the regimen was changed to chemoradiotherapy with S-1 and regional radiation to the primary lung lesion and lymph nodes of #2 L and #7 with a dose of 70 Gy/35. Chest and abdominal CT scan demonstrated a good partial response to chemoradiotherapy in the primary lung lesion and lymph nodes of #2 L and #7. The lymph node of the lesser curvature of the stomach enlarged, and therefore additional radiation was introduced to the enlarged lymph node with a dose of 60 Gy/30. Chest and abdominal CT scan revealed reduction of the primary lung lesion and lymph nodes including lesser curvature of the stomach after this chemoradiotherapy, and no other tumor was detected. Ambulatory follow-up was continued in the department of pulmonary surgery.

The patient developed left abdominal pain 6 months later, and colonoscopy disclosed bulky disease with strictures in the sigmoid colon (Figure 3a), diagnosed to be primary colon cancer. The patient was referred to this department. Abdominal CT scan revealed a sigmoid colon tumor invading the abdominal wall, with no swelling of the colonic lymph nodes on distant metastasis (Figure 3b). The sigmoid colon tumor was thought to have rapidly progressed over the months after chemoradiotherapy to the primary lung cancer. She underwent a sigmoid colectomy and partial transverse colectomy for the bulky sigmoid tumor invading the transverse colon for curative resection based on a preoperative diagnosis of primary colon cancer (Figure 4).

Figure 3 Colonoscopy discloses bulky disease with stricture in the sigmoid colon.

Abdominal computed tomography scan reveals sigmoid colon tumor invading the abdominal wall unaccompanied by swelling of colonic lymph nodes and distant metastasis

Figure 4 Gross specimen of sigmoid colon shows a bulky tumor invading the transverse colon without nodal involvement

The pathology specimen, however, demonstrated poorly differentiated squamous cell carcinoma without metastasis to the colonic lymph nodes, and immunohistochemistry showed that the carcinoma cells were negative for CDX2, cytokeratin20 (CK20), MUC2 and MUC5AC (Figure 5), thus indicating that the carcinoma was not colorectal carcinoma [12-14]. The immunohistological findings suggested the tumor to be metastatic colon cancer from the primary lung carcinoma. Cytology of peritoneal lavage fluid was negative for malignant cells. Her postoperative course was uneventful, and she was discharged 24 days after the operation. She is presently alive at 6 months after the operation, and chemotherapy for the lung cancer was scheduled in the department of pulmonary surgery.

Figure 5 The pathology specimen demonstrates poorly differentiated squamous cell carcinoma (H&E stain, x40/x200). The carcinoma cells are negative for CDX2, cytokeratin20, MUC2 and MUC5AC on immunohistochemistry (x200)

Discussion

Rossi and colleagues [7] stated that gastrointestinal metastasis from lung cancer has probably been underdiagnosed in living patients because it is frequently regarded as part of a generalized metastatic disease or the lesions are considered to be side effects of chemotherapy, such as ulcers, enteritis, or colitis. Small bowel tumors are likely to present with serious clinical complications such as perforation, obstruction or hemorrhage. Therefore, a number of clinical cases of small bowel metastasis from lung cancer have been reported, while clinical cases of colonic metastases have so far only rarely been reported. Only 11 clinical cases of colonic metastases from lung cancer have been published as case reports [2,10,15-22]. The pathological diagnosis in 10 of the 12 cases, including our presented case, was squamous cell carcinoma. Small cell carcinoma or large cell carcinoma occurred in only one case each.

On the other hand, the most common histological tumor type causing gastrointestinal metastasis varies according across different studies, and every type of lung cancer can result in gastrointestinal metastasis [2,4,6,8,10,11,23,24]. In other words, there is no determinant for any particular cell type to metastasize to the gastrointestinal tract. These data were mostly obtained from the small bowel metastatic cases. More reports of colonic metastasis from primary lung cancer are therefore required to clarify the clinical features.

Regarding the preoperative diagnosis, it is difficult to correctly diagnose the origin of gastrointestinal tumor by CT scan and, even at endoscopy, lung cancer involving the gastrointestinal tract has no peculiar features, mimicking a primary gastrointestinal tumor [7]. Thus, the histological examination is the only way to identify metastatic tumors to the gastrointestinal tract, and immunostaining with TTF-1, CDX2, CK7 and CK20 is also helpful to distinguish primary gastrointestinal carcinoma from metastasis of lung carcinoma [7]. Preoperative diagnosis based on the endoscopic findings was not corrected in the present case. If we had preoperatively performed immunohistochemical examination, correct diagnosis might have been made.

Fecal blood test is useful for early detection of the intestinal metastasis, and is suitable for the first examination for abdominal symptoms [15]. Recently, clinical usefulness of a PET-CT scan is firmly established in primary gastrointestinal carcinoma [2]. Even patients with asymptomatic gastrointestinal metastasis from lung cancer were diagnosed with PET-CT scan in past reports [5,16]. Therefore, PET-CT scan may also play an important role in early diagnosis of colonic metastasis of lung cancer. Gastrointestinal symptoms should be noted in lung cancer patients to avoid underdiagnosis or overlooking colonic metastasis from lung cancer, and to allow early detection with these modalities.

Yang and colleagues [2] reported that the average time from the diagnosis of gastrointestinal metastasis to death was 130 days, indicating poor prognosis. However one report showed a patient remaining alive more than 5 years after resection of metastatic intestine [5]. Although patients with gastrointestinal metastasis from lung cancer are in the latter stages of the disease, early detection and surgical intervention may provide some relief [11].

Conclusion

This report presented a rare case of colonic metastasis from primary lung cancer. Patients with advanced primary lung cancer that complain of abdominal symptoms may therefore have gastrointestinal metastases from lung cancer, and their gastrointestinal tract should be actively examined to allow early detection and treatment.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this Case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Abbreviations

CDX2, Caudal-type homeobox 2; CK, Cytokeratin; CT, Computed tomography; Max SUV, Maximum standardized uptake value; PET, Positron emission tomography; TTF, Thyroid transcription factor-1.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

HS participated in treatment of the patient, contributed to collection of the clinical data and relevant literatures, and to writing of the manuscript. HE participated in treatment of the patient, and helped to edit the manuscript. HT, MT, YK, MS, TA and HO participated in treatment of the patient, and revised and approved the manuscript. KA contributed to histological diagnosis. All authors read and approved the final manuscript.

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: **Global cancer statistics, 2002.** *CA Cancer J Clin* 2005, **55**(2):74–108.
2. Yang CJ, Hwang JJ, Kang WY, Chong IW, Wang TH, Sheu CC, Tsai JR, Huang MS: **Gastro-intestinal metastasis of primary lung carcinoma: clinical presentations and outcome.** *Lung Cancer* 2006, **54**(3):319–323.
3. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH: **Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer.** *Thorax* 1994, **49**(1):14–19.
4. Yoshimoto A, Kasahara K, Kawashima A: **Gastrointestinal metastases from primary lung cancer.** *Eur J Cancer* 2006, **42**(18):3157–3160.

5. Kim MS, Kook EH, Ahn SH, Jeon SY, Yoon JH, Han MS, Kim CH, Lee JC: **Gastrointestinal metastasis of lung cancer with special emphasis on a long-term survivor after operation.** *J Cancer Res Clin Oncol* 2009, **135**(2):297–301.
6. McNeill PM, Wagman LD, Neifeld JP: **Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung.** *Cancer* 1987, **59**(8):1486–1489.
7. Rossi G, Marchioni A, Romagnani E, Bertolini F, Longo L, Cavazza A, Barbieri F: **Primary lung cancer presenting with gastrointestinal tract involvement: clinicopathologic and immunohistochemical features in a series of 18 consecutive cases.** *J Thorac Oncol* 2007, **2**(2):115–120.
8. Berger A, Cellier C, Daniel C, Kron C, Riquet M, Barbier JP, Cugnenc PH, Landi B: **Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung: clinical findings and outcome.** *Am J Gastroenterol* 1999, **94**(7):1884–1887.
9. Kim SY, Ha HK, Park SW, Kang J, Kim KW, Lee SS, Park SH, Kim AY: **Gastrointestinal metastasis from primary lung cancer: CT findings and clinicopathologic features.** *AJR Am J Roentgenol* 2009, **193**(3):W197–W201.
10. Gitt SM, Flint P, Fredell CH, Schmitz GL: **Bowel perforation due to metastatic lung cancer.** *J Surg Oncol* 1992, **51**(4):287–291.
11. Lee PC, Lo C, Lin MT, Liang JT, Lin BR: **Role of surgical intervention in managing gastrointestinal metastases from lung cancer.** *World J Gastroenterol* 2011, **17**(38):4314–4320.
12. Saad RS, Ghorab Z, Khalifa MA, Xu M: **CDX2 as a marker for intestinal differentiation: its utility and limitations.** *World J Gastrointest Surg* 2011, **3**(11):159–166.
13. Hinoi T, Tani M, Lucas PC, Caca K, Dunn RL, Macri E, Loda M, Appelman HD, Cho KR, Fearon ER: **Loss of CDX2 expression and microsatellite instability are prominent features of large cell minimally differentiated carcinomas of the colon.** *Am J Pathol* 2001, **159**(6):2239–2248.
14. Shin JH, Bae JH, Lee A, Jung CK, Yim HW, Park JS, Lee KY: **CK7, CK20, CDX2 and MUC2 immunohistochemical staining used to distinguish metastatic colorectal carcinoma involving ovary from primary ovarian mucinous adenocarcinoma.** *Jpn J Clin Oncol* 2010, **40**(3):208–213.
15. Hirasaki S, Suzuki S, Umemura S, Kamei H, Okuda M, Kudo K: **Asymptomatic colonic metastases from primary squamous cell carcinoma of the lung with a positive fecal occult blood test.** *World J Gastroenterol* 2008, **14**(35):5481–5483.
16. Stinchcombe TE, Socinski MA, Gangarosa LM, Khandani AH: **Lung cancer presenting with a solitary colon metastasis detected on positron emission tomography scan.** *J Clin Oncol* 2006, **24**(30):4939–4940.
17. Habesoglu MA, Oguzulgen KI, Ozturk C, Akyurek N, Memis L: **A case of bronchogenic carcinoma presenting with acute abdomen.** *Tuberk Toraks* 2005, **53**(3):280–283.

18. Carroll D, Rajesh PB: **Colonic metastases from primary squamous cell carcinoma of the lung.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2001, **19**(5):719–720.
19. Bastos I, Gomes D, Gouveia H, de Freitas D: **Colonic metastasis of a lung carcinoma with ileocolic fistula.** *J Clin Gastroenterol* 1998, **26**(4):348.
20. Gateley CA, Lewis WG, Sturdy DE: **Massive lower gastrointestinal haemorrhage secondary to metastatic squamous cell carcinoma of the lung.** *Br J Clin Pract* 1993, **47**(5):276–277.
21. Brown KL, Beg RA, Demany MA, Lacerna MA: **Rare metastasis of primary bronchogenic carcinoma to sigmoid colon: report of a case.** *Dis Colon Rectum* 1980, **23**(5):343–345.
22. Smith HJ, Vlasak MG: **Metastasis to the colon from bronchogenic carcinoma.** *Gastrointest Radiol* 1978, **2**(4):393–396.
23. Garwood RA, Sawyer MD, Ledesma EJ, Foley E, Claridge JA: **A case and review of bowel perforation secondary to metastatic lung cancer.** *Am Surg* 2005, **71**(2):110–116.
24. Stenbygaard LE, Sorensen JB: **Small bowel metastases in non-small cell lung cancer.** *Lung Cancer* 1999, **26**(2):95–101.

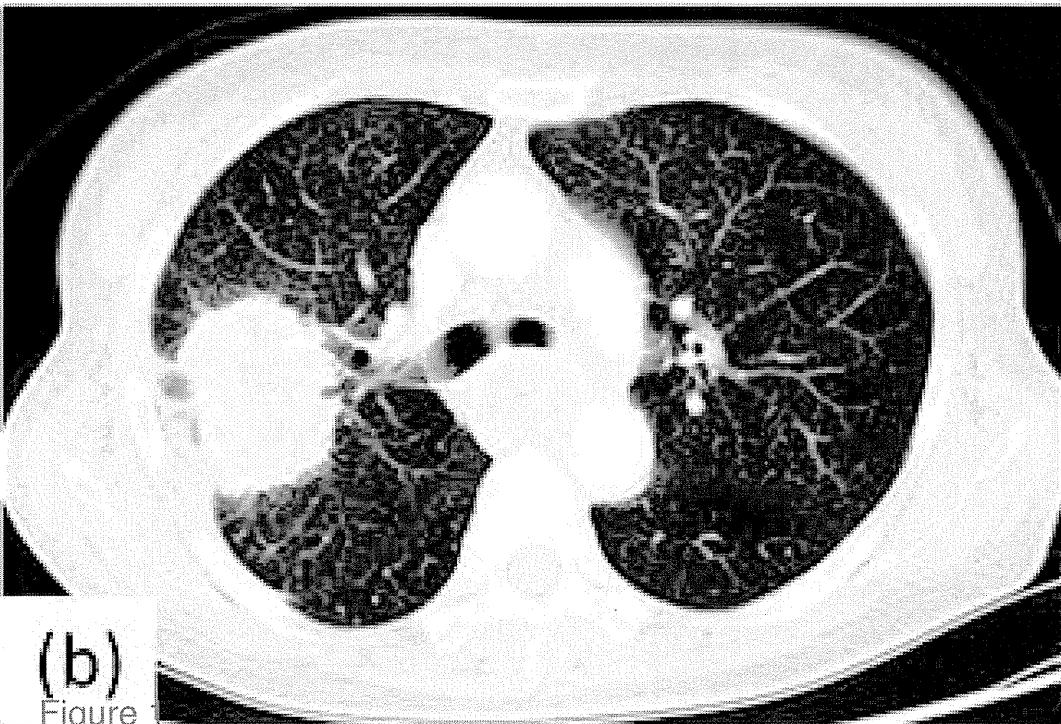
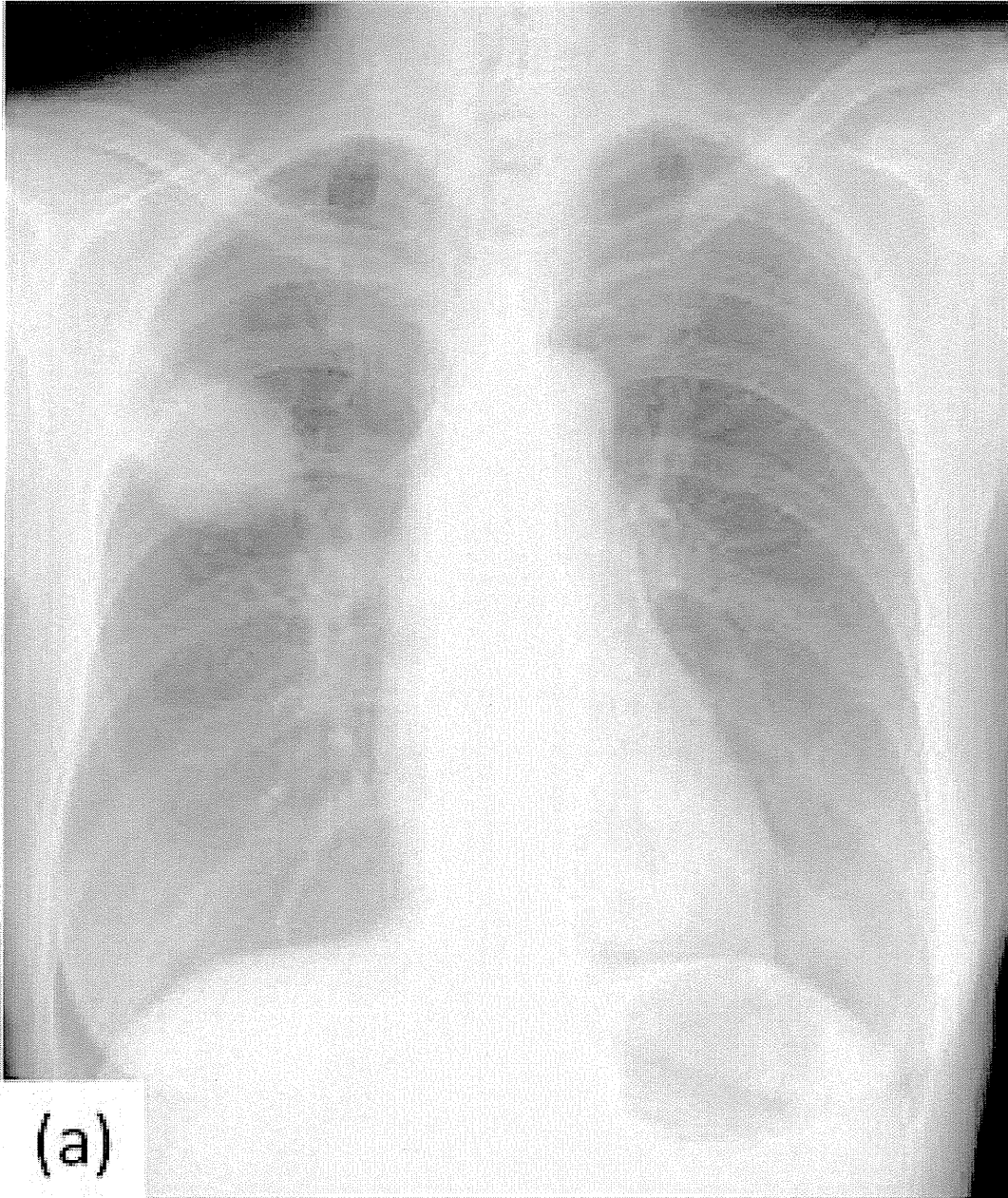


Figure 1

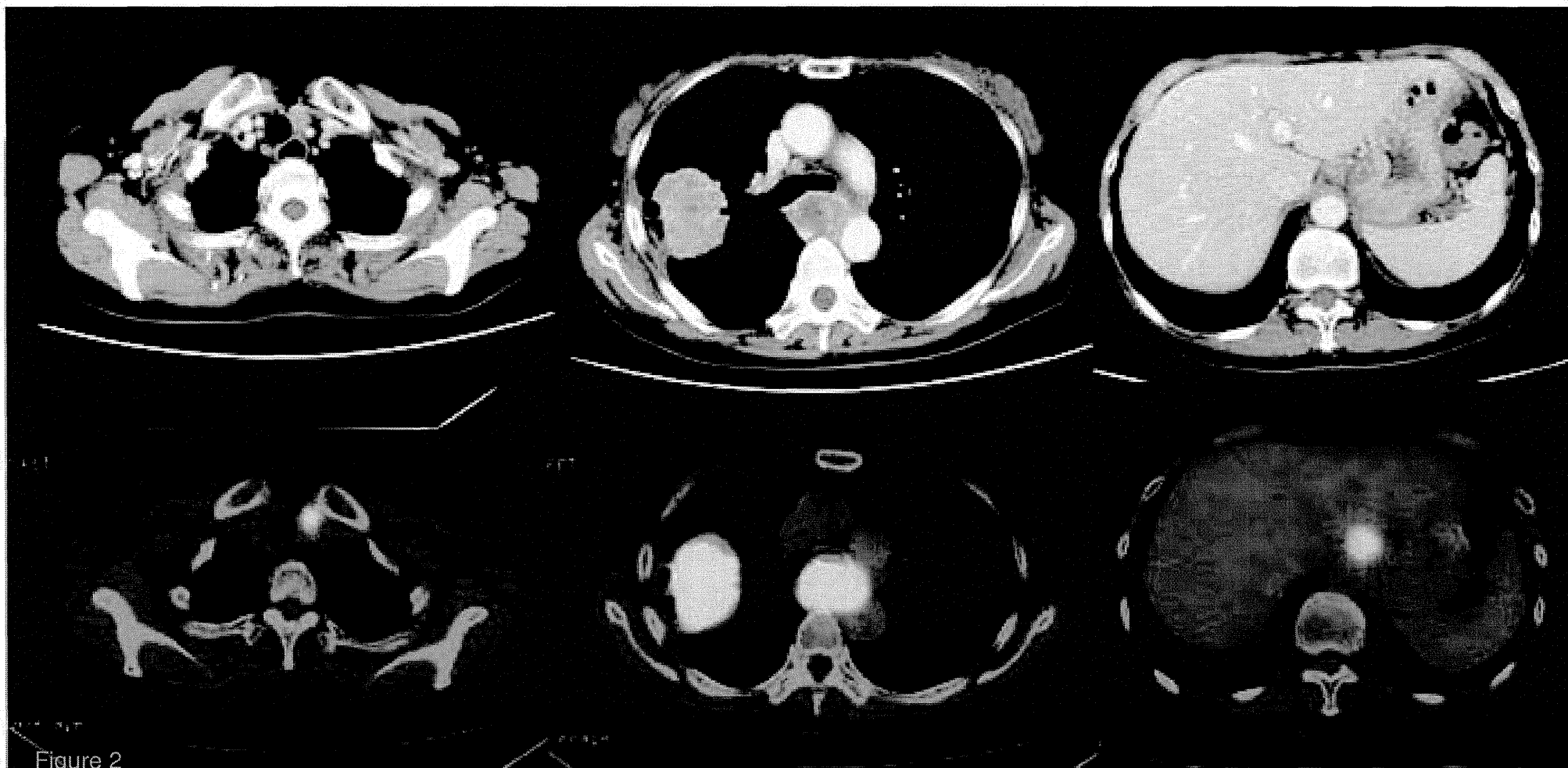
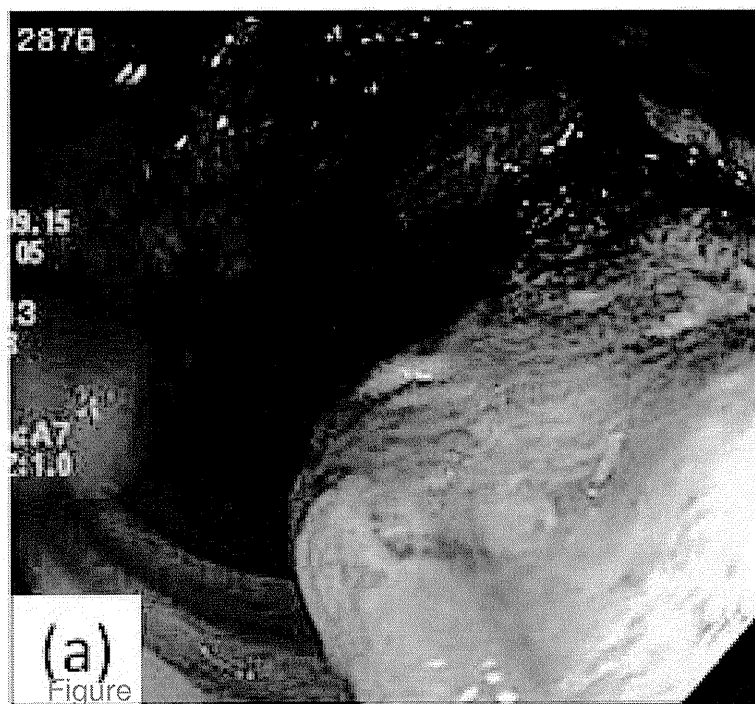


Figure 2



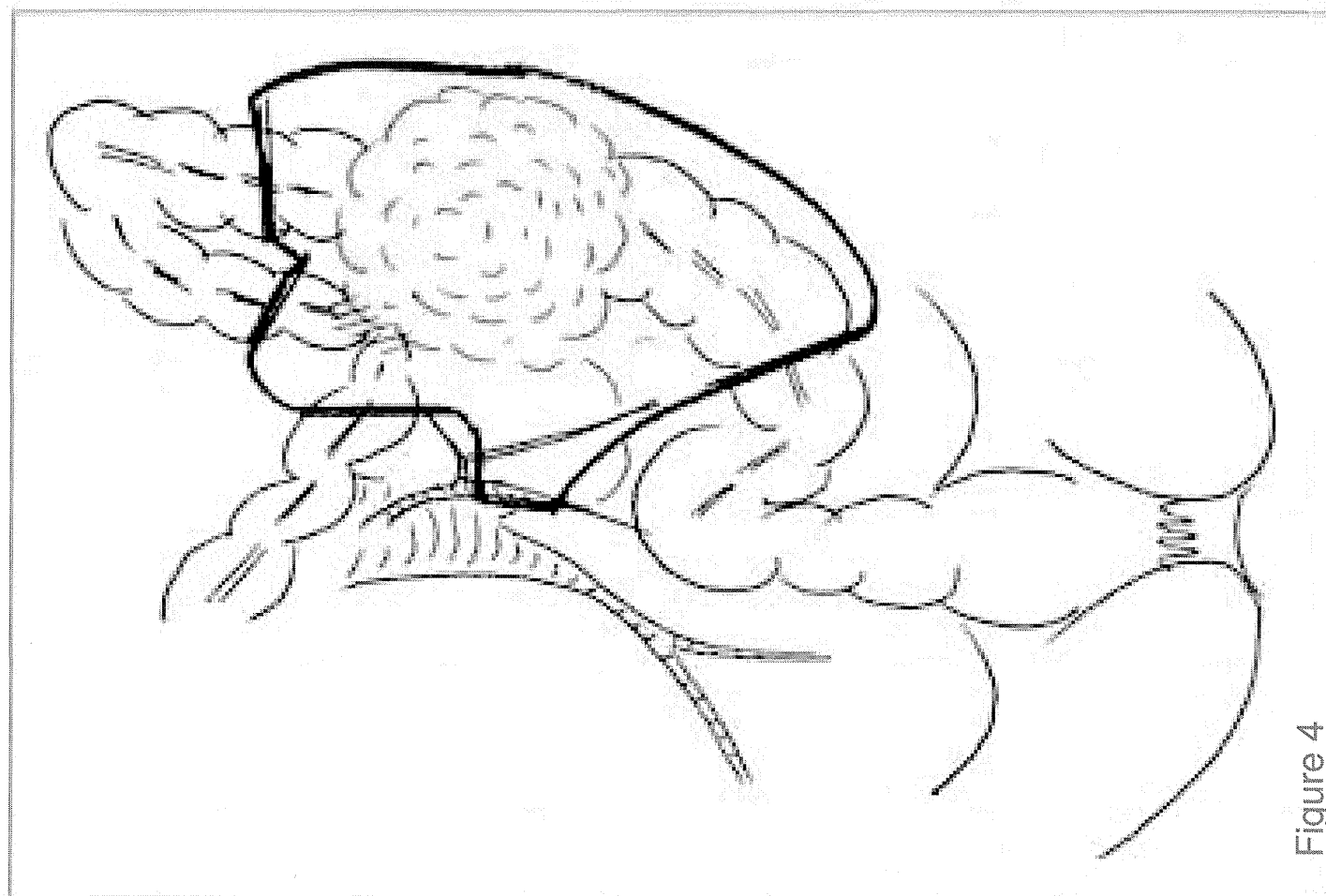
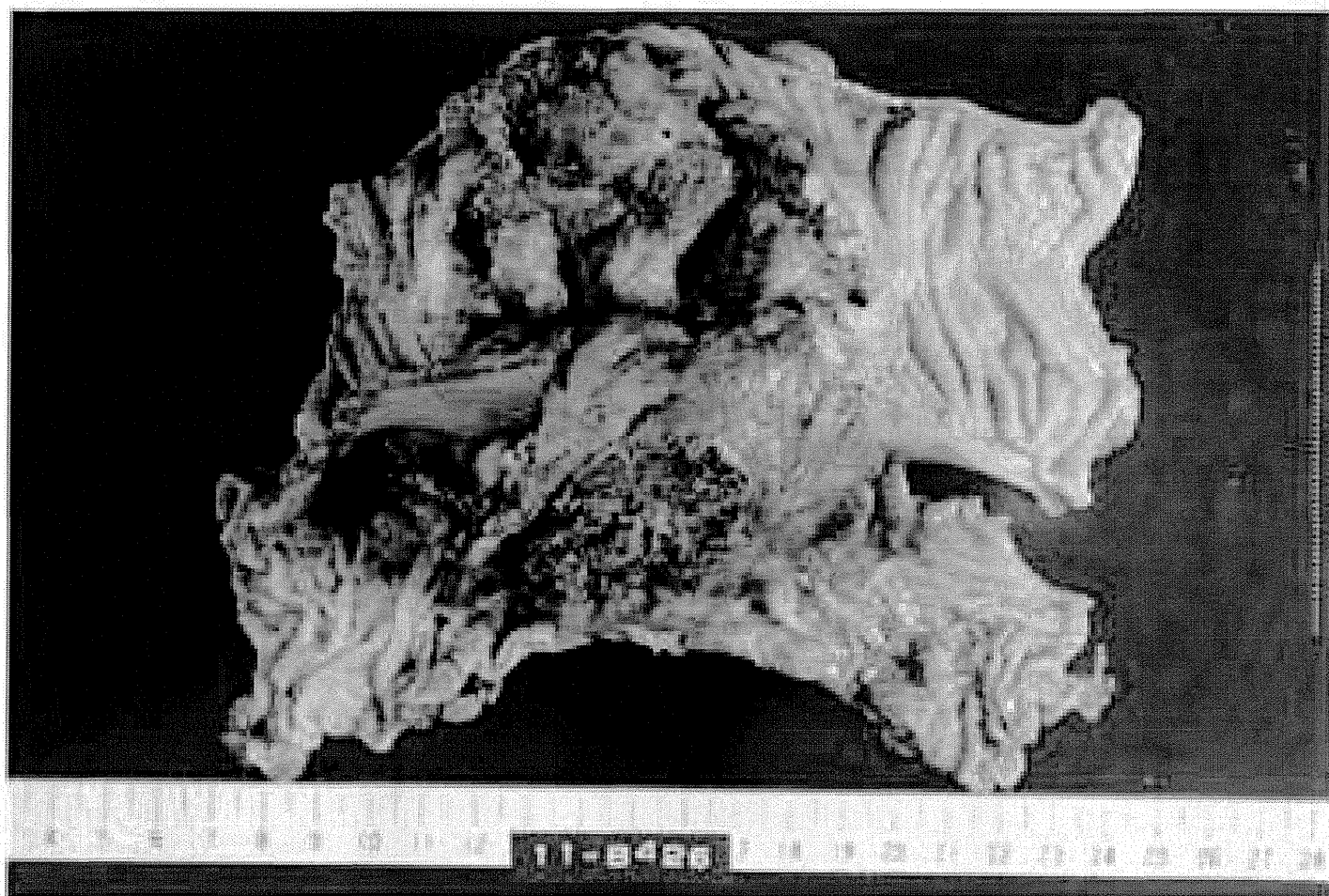
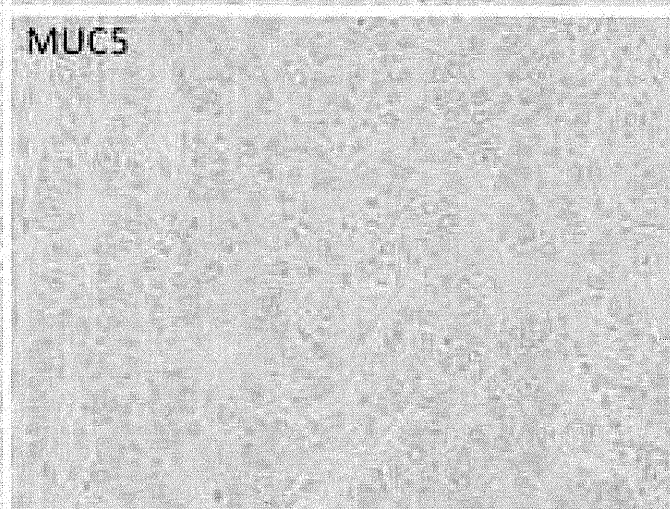
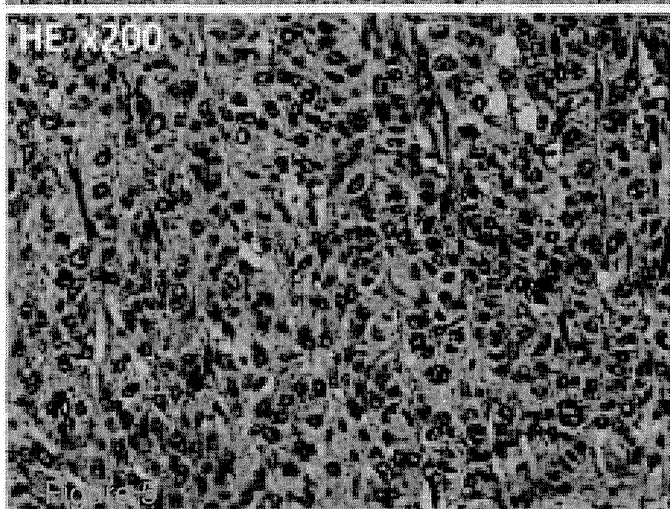
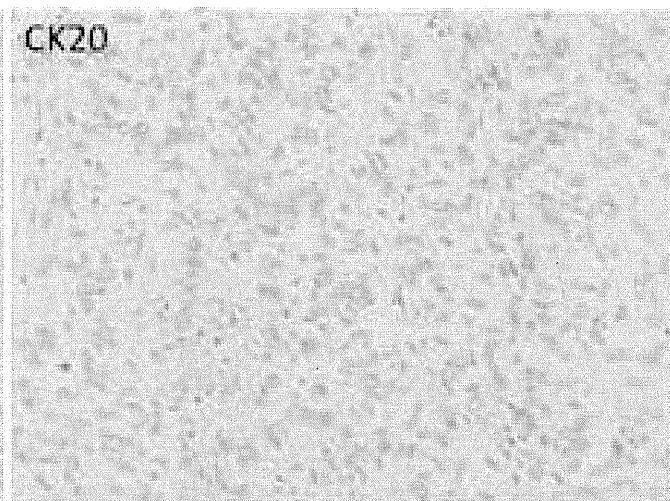
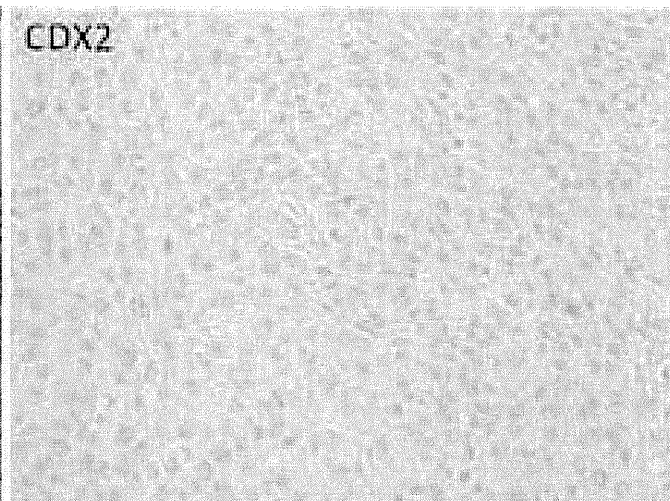
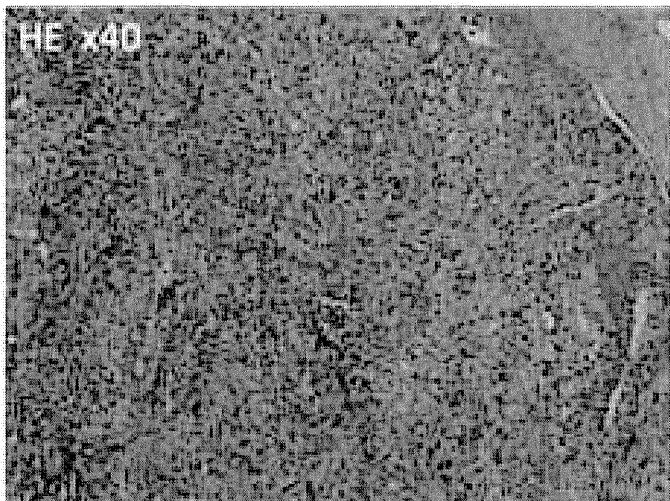


Figure 4



局所放射線治療と化学療法を併用した 膵癌集学的術前治療法の確立（多施設共同臨床試験） —臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験、進捗報告—

江口 英利*

要旨 膵癌は極めて予後の不良な疾患であり、切除術のみならず術前や術後の補助療法を併用する場合も少なくない。術前治療では有効性の高い治療を短期間に施行する必要があるが、術前治療に最適なプロトコルに関しては一定の見解がない。切除不能膵癌症例に対する無増悪期間において優れている Gemcitabine と S-1 を併用した化学療法に加えて局所放射線治療をも併用する術前化学放射線療法は、その有効性が期待されるため、我々は同療法の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を開始した。第Ⅰ相では推奨容量を決定すべく症例集積を行っており、現在までに15例の症例集積が終了した。これまでのところ50%以上の症例に用量制限毒性が発現するレベルは認めていない。有害事象は白血球減少及び好中球減少の頻度が最も高く、次いで便秘、悪心であった。今後は安全性を確認した上で有効性の検証が望まれる。

はじめに

通常型膵癌は消化器癌の中で最も予後が悪く、切除術のみでは治癒が期待できないため、手術に加えて手術前や手術後の補助療法（放射線治療、抗癌剤治療）が積極的に試みられている。術後補助療法については、Gemcitabine を用いることによって有意に無再発生存期間や全生存期間が延長することが証明されているが¹⁾、術前療法については臨床試験が試みられている段階である。これまでに Gemcitabine と放射線治療を併用した術前療法の有効性を示唆する報告が散見されているが^{2), 3)}、術前療法では有効性の高い治療を術前の短期間に施行する必要がある、より有効性の高い治療薬の選択が望まれる。一方、近年行われた大規模なランダム化第Ⅲ相試験では Gemcitabine と S-1 を併用することによって切除不能膵癌の無増悪生存期間が有意に延長するとの報告がなされた⁴⁾。さらに S-1 には放射線感受性を上昇させる効果が報告されているため⁵⁾、Gemcitabine と S-1 と放射線治療を併用した術前併用療法は有効性が期待される。そこで我々は、これらの組み合わせを用いた術前療法の安全性と有効性を検証することを目的として臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始した。

*大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学

対 象

本臨床試験参加施設を受診し本臨床試験に参加の同意が得られた症例のうちで、表1の適格基準を満たし除外基準に合致しない症例を対象として第Ⅰ相試験を開始した（表1，図1）。

表1 適格基準および除外基準

適格基準
1.組織診又は細胞診により通常型膵癌であることが確認されている患者
2.年齢:20歳以上80歳以下
3.PS:0-1 (ECOG grade)
4.画像診断等により、根治的切除が可能と判断される患者。次のような画像診断所見を有する場合は切除可能と診断する。①門脈没潤陽性であるが合併切除可能である、②胃・大腸等の周辺臓器へ直接没潤しているが合併切除可能である、③下大静脈へ直接没潤しているが合併切除可能である、④体尾部で腹腔動脈・総肝動脈が没潤を受けているが、胃十二指腸動脈～固有肝動脈が温存でき、動脈再建が不要である。
5.試験開始日より6か月以上の生存が期待される患者
6.以下のごく主要臓器の機能が保持されている患者。①白血球数:3,500/mm ³ 以上、12,000/mm ³ 未満、②好中球数:2,000/mm ³ 以上、③血小板数:100,000/mm ³ 以上、④ヘモグロビン:9.0 g/dL以上、⑤総ビリルビン:2.0 mg/dL以下、⑥AST(GOT)、ALT(GPT):150 U/L以下、⑦血清クレアチニン値:1.2 mg/dL以下、⑧クレアチニンクリアランス:60mL/min以上
7.他の化学療法や放射線療法の前治療施行患者の場合は前治療の影響(効果、有害事象)が持ち越されていない患者(前治療の最終日より4週間以上経過していること)
8.本試験の参加について文書による本人の同意が得られている患者
除外基準
1.次を満たす切除不能膵癌症例。①遠隔臓器転移、②腹腔播種陽性、腹腔内細胞診陽性、③傍大動脈リンパ節転移、④大動脈・上腸間膜動脈・腹腔動脈・総肝動脈・固有肝動脈のいずれかへの没潤があり動脈再建を要する場合、⑤門脈没潤による閉塞や著しい狭窄があり再建不可能な場合。
2.肺線維症または間質性肺炎ならびにそれら既往歴を有する症例、又は、それを疑う画像所見を有する症例。
3.水様性の下痢を有する症例。
4.活動性の感染症(ウイルス性肝炎は除く)を有する症例。
5.重篤な合併症(心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、脳管麻痺、腸閉塞、コントロール不良な糖尿病など)を有する症例。
6.中等度以上(穿刺を必要とするなど)の腹水、胸水を認める症例。
7.中枢神経系への転移を有する症例。
8.活動性の重複癌(同時性重複癌または無病期間が3年以内の異時性重複癌)を有する症例。
9.フルシトシン、フェニトイン、ワルファリンカリウムを使用している症例。
10.妊娠中または妊娠中の可能性がある、妊娠を希望している、あるいは授乳中である女性。パートナーの妊娠を希望する男性。
11.重症の精神障害がある症例。
12.重篤な薬剤性過敏症がある症例。
13.その他、医師が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した症例。

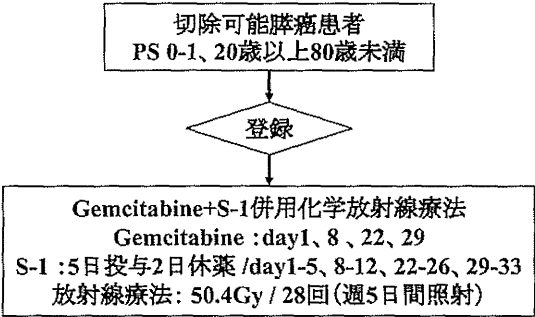


図1 臨床試験計画

方 法

1. 主要評価項目と副次的評価項目

第Ⅰ相部分の主要評価項目は安全性（最大耐用量の決定および推奨用量の推定）とした。第Ⅱ相部分の主要評価項目は組織学的効果とし、副次的評価項目は、抗腫瘍効果、手術終了後の根治切除率、手術終了までの治療完遂率、局所再発率、無再発生存期間（RFS）、全生存期間（OS）とした。

2. 投与方法と投与スケジュール

GEM は day 1, 8, 22, 29 に静脈内投与する。S-1 は体表面積に合わせ規定された投与量を朝食後および夕食後の 1 日 2 回に分けて、5 日（day 1 - 5）投与 2 日休薬／週にて、第 1 - 5, 8 - 12, 22 - 26, 29 - 33 日目に経口投与する。放射線は 1 日 1 回 1.8Gy, 週末を除く連続 28 日間に合計 50.4Gy を照射する（図 2）。

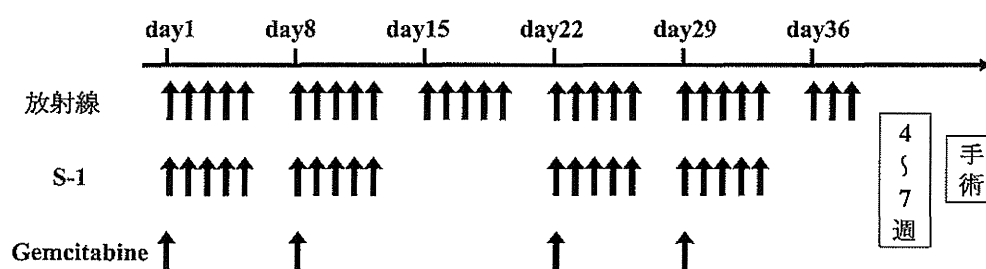


図2 抗癌剤および放射線治療の投与スケジュール

表2 Gemcitabine および S-1 の増量計画

投与レベル	Gemcitabine (mg/m ²)	S-1 (mg/m ²)	登録予定症例数
レベル0	600 mg/m ²	40 mg/m ²	3～6
レベル1	600 mg/m ²	60 mg/m ²	3～6
レベル2	800 mg/m ²	60 mg/m ²	3～6
レベル3	800 mg/m ²	80 mg/m ²	3～6
レベル4	1,000 mg/m ²	80 mg/m ²	3～6
推奨用量	最大耐用量の1レベル下の用量		

3. 増量計画および症例数

レベル1を開始用量として、最大耐用量（50%以上の症例に用量制限毒性が発現するレベル）が推定されるまで増量を行う（表2）。増量の上限はレベル4とする。推奨用量は最大耐用量の1レベル下の用量とする。なお最大耐用量は化学放射線療法終了後、7日後までの有害事象

により判断する。

4. 放射線療法

照射範囲は下記の計画標的体積とする。

- a) 肉眼的腫瘍体積（gross tumor volume: GTV）：原発巣については CT 上で描出される腫瘍の範囲とする（GTV primary）。転移リンパ節については CT にて短径 1 cm 以上に描出されるものとする（GTV node）。
- b) 臨床標的体積（clinical target volume: CTV）：原発巣については subclinical extension を考慮し、上記 GTV primary にマージン 0.5cm 加えたものとする（CTV primary）。転移リンパ節については上記 GTV node と同一とする（CTV node）。
- c) 予防照射体積（prophylactic radiation field）：予防照射として脾臓後面組織、傍大動脈リンパ節、腹腔動脈幹、総肝動脈、上腸間膜動脈にも照射する。脾臓後面組織の背側境界は椎体前面の 1 cm 背側とする。傍大動脈リンパ節は大動脈を中心に周囲 1 cm の範囲とし、頭側は腹腔動脈根部の 0.5cm 頭側まで、尾側は左腎静脈下縁までとする。腹腔動脈幹、総肝動脈、上腸間膜動脈はこれを中心に周囲 0.5cm の範囲とする。なお上腸間膜動脈の長軸方向はその根部から中結腸動脈分岐部までとする。
- d) 計画標的体積（planning target volume: PTV）：上記 CTV と予防照射体積にそれぞれ呼吸性移動、患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージン（側方 1 cm 程度、腹背側 1 cm 程度、頭尾側 1 - 2 cm 程度）を加えたものを PTV とする。典型的な症例において照射野辺縁の線量低下を考慮に入れると、側方向に関して原発巣辺縁から照射野辺縁までは 2.0cm となる。

4. 手術および後治療

術前化学放射線療法終了後に手術適格性を再評価し、本療法終了日から原則として 4～7 週間以内に根治手術を施行する。手術後の補助化学療法は規定しない。

5. 予定症例数

第Ⅰ相部分は各レベル 3～6 例、第Ⅱ相部分は 55 例とする。

成 績

1. 症例数と投与レベル

これまでに第Ⅰ相部分の 15 例が症例登録され、治療が施行された。現時点の 15 例の検討では 50% 以上の症例に用量制限毒性の出現した投与量を認めておらず、従って推奨用量の決定はなされていない。15 例の平均年齢は 68.9 ± 7.0 歳、男女比は 9 : 6 で、腫瘍部位は脾頭部が 11 例、体部が 2 例、尾部が 2 例、進行度は stage Ⅲ が 2 例、stage Ⅳa が 13 例であった。投与レベル別の症例数は、レベル 1 およびレベル 2 でそれぞれ 1 例に Grade 4 の白血球減少および好中球減

少を認めたため、レベル1 = 6例、レベル2 = 6例、レベル3 = 3例となった。Gemcitabineの投与回数は 3.7 ± 0.5 回、S-1の内服日数は 17.2 ± 2.6 回であった。表3に15例の症例一覧を示す。

表3 症例一覧

レベル	年齢	性別	腫瘍部位	Stage	Gemcitabine 回数	S-1 回数	有害事象(Grade)	用量制限 毒性
レベル1	72	女	頭	4a	4	11	WBC(4)、Neu(4)	+
	64	男	体	4a	4	17	WBC(3)、Neu(3)	—
	66	男	頭	4a	4	20	WBC(2)、Neu(2)、便秘(2)、悪心(2)	—
	63	男	頭	4a	4	20	WBC(2)、Neu(2)、PLT(2)	—
	67	女	尾	4a	4	20	WBC(2)、胃潰瘍(2)	—
	77	女	体	4a	4	18	悪心(2)	—
レベル2	77	男	頭	4a	4	19	WBC(3)、Neu(3)、便秘(2)、口内炎(2)	—
	57	男	尾	4a	3	17	WBC(3)、Neu(3)、便秘(1)	—
	79	女	頭	4a	4	17	WBC(4)、Neu(4)、口内炎(2)、悪心(2)	+
	74	男	頭	3	4	16	WBC(3)、Neu(3)、便秘(2)、悪心(2)、肝障害(2)	—
	74	男	頭	3	4	20	なし	—
	62	男	頭	4a	3	14	WBC(2)、Neu(2)	—
レベル3	66	女	頭	4a	4	16	WBC(3)、Neu(2)、皮疹(2)、肝障害(2)	—
	75	女	頭	4a	3	18	WBC(3)、Neu(3)	—
	60	男	頭	4a	3	15	WBC(3)、Neu(2)、下痢(2)、悪心(2)、皮疹(2)	—

2. 有害事象

15例で認められた有害事象は、白血球減少の頻度が最も高く、次いで好中球減少、悪心、便秘であった（表3）。1例において穿通性の胃潰瘍（Grade 2）を認めた（症例5）。第I相臨床試験観察期間終了後の発生事象であったが、全参加施設に報告し討議の上、肺癌が消化管浸潤を来している症例は不適格とするようプロトコルを修正した。

考 按

術前治療の利点として、微小転移を早期に治療できること、奏効例では非切除症例が切除可能になる可能性があること（down-staging）、手術操作による播種の危険性を減らせる可能性があること、全治療期間が短縮することなどが推察されている。また、術前治療中に遠隔転移を診断し得た場合や、同治療に全く奏効しない場合には、開腹術を回避できる可能性もあるとされている。Evans ら²⁾は Gemcitabine と放射線治療の併用による術前治療により5年生存率が27%と改善したと報告している。また Ohigashi ら³⁾は進行肺癌症例に対して Gemcitabine と放射線治療の併用による術前治療を行い、82%の症例が切除可能で、切除例の5年生存率は53%であったと報告している。一方 Gemcitabine と S-1による併用療法は、切除不能肺癌に対

して使用することによって、Gemcitabine 単独治療または S-1 単独治療と比較して無増悪期間が有意に長かったとの報告がなされた⁴⁾。以上より、Gemcitabine を用いた術前化学放射線療法や、Gemcitabine + S-1 併用療法についてはその有効性が期待されるが、これらを全て組み合わせた Gemcitabine + S-1 による術前化学放射線療法に関しては報告がない。

大阪府立成人病センターでは、切除不能局所進行膵癌症例を対象として、1 回 1.8Gy × 5 日 / 週 × 28 回、計 50.4Gy の放射線療法に併用して S-1 及び Gemcitabine を併用する臨床試験を施行し、奏効率（PR 以上）は 9 / 15（60%）と良好であったと報告している⁶⁾。ただし同様の治療法を術前症例に施行する場合の安全性や手術に対する影響は全く報告がなく、我々の本臨床試験で明らかにする必要がある。これまでの 15 例では手術に対する影響も見られておらず、引き続き臨床試験を継続中である。

おわりに

根治切除可能症例であっても高率に術後再発する膵癌に対して、本臨床試験にて検討されている術前化学放射線治療が本当に有益かどうかを出来るだけ早期に明らかにすることが望まれる。

文 献

- 1) 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* **297**: 267–277, 2007.
- 2) Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al: Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* **26**: 3496–3502, 2008.
- 3) Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, et al: Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg* **250**: 88–95, 2009.
- 4) Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, et al: Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* **29** (suppl; abstr 4007), 2011.
- 5) Ren Q, Kao V, Grem JL: Cytotoxicity and DNA fragmentation associated with sequential gemcitabine and 5-fluoro-2'-deoxyuridine in HT-29 colon cancer cells. *Clin Cancer Res* **4**: 2811–2818, 1998.
- 6) 井岡達也: 切除不能の局所進行膵癌に対する Gemcitabine・S-1 併用の化学放射線療法の試み. *消化器科*, **48**(2): 234–238, 2009.

臨床 腫瘍 プラクティス

The Practice of Medical Oncology

別 刷

Vol. 8 No. 2 (2012)

ヴァン メディカル

特集 術前補助化学療法をめぐって

1 術前補助化学療法の適応と実際—2)食道がんに対する術前補助化学(放射線)療法の実際

①術前補助化学療法が適応となる症例と,期待される効果

宮田博志^{*1)}・山崎 誠^{*1)}・土岐祐一郎^{*2)}

*大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学 ¹⁾助教, ²⁾教授

View Points !

- ▶わが国では, JCOG 臨床試験の結果より stage II/III 食道がんに対しては術前化学療法+手術が標準治療となりつつある。
- ▶術前化学療法は術後化学療法に比べてプロトコール治療の完遂率が高い。
- ▶術前化学療法は原発巣を縮小させ, リンパ節転移や微小転移をコントロールすることで治療成績を向上させることが期待される。

術前化学療法の適応

- わが国での食道がん外科手術の治療成績は3領域郭清導入を含めた根治性の追求や術期管理の進歩などにより確実に向上してきた。
- 2003年の食道がん切除の治療成績は5年生存率でcStage I で76.3%, cStage II が53.4%, cStage III で36.3%と報告されており¹⁾, Stage I 症例に対する外科切除の治療成績は良好である一方で, Stage II/III 症例においては外科切除の治療成績は満足のものではなく, 有効な補助療法の確立が望まれていた。
- このようにわが国での食道がんに対する集学的治療のトライアルは主に cStage II/III 症例を対象として手術単独に上乗せ効果を期待する補助化学療法を中心に施行されてきた。
- 1992~1997年 JCOG 食道癌グループが行った手術単独群 vs 術後化学療法群のランダム化比較試験 (JCOG9204) においては化学療法群でシスプラチン (CDDP) 80mg/m², day 1 とフルオロウラシル (5-FU) 800mg/m², day 1~5 の2コースが施行された。
- 同試験では全生存率で手術単独群と術後化学療法群で有意差を認めなかったが (5年生存率: 手術単独群52% vs 術後化学療法群61%, p=0.13), 無再発5年生存率では手術単独群45%に対して術後化学療法群55%であり両群間に有意差を認め (p=0.037), 術後化学療法による再発予防効果が証明された (図1)²⁾。
- そのサブグループ解析においてはリンパ節転移を有する pN1 症例では術後化学療法による無再発生存率の改善がみられたが, リンパ節転移を持たない pN0 症例では術後化学療法による survival benefit はみられなかった。この結果より, わが国では食道がん根治切除後のリンパ節転移陽性患者に対しては術後化学療法として CDDP 80mg/m² と 5-FU 800mg/m² を2コース施行することが推奨されるに至った。

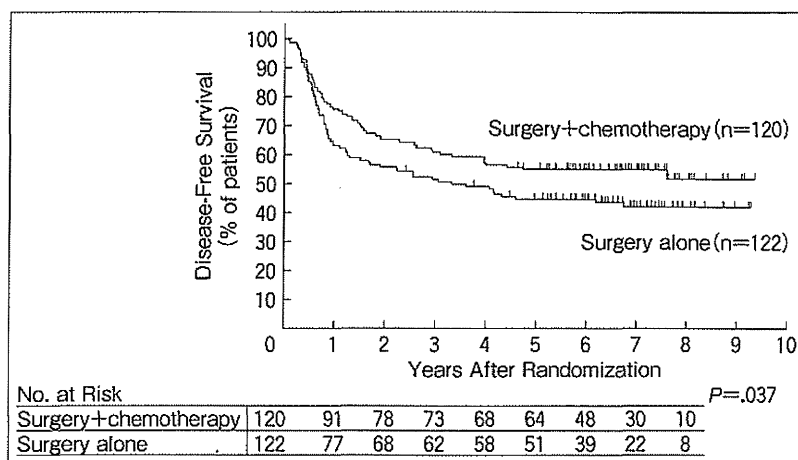


図1 術後化療 vs 手術単独 (JCOG 9204) の無再発生存曲線
(文献2)より引用)

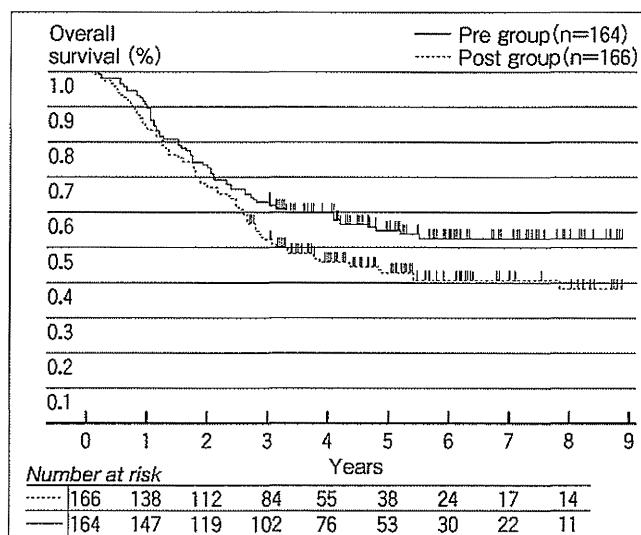


図2 術前化療 vs 術後化療 (JCOG 9907) の全生存曲線
(文献3)より引用)

- JCOG9204の結果を受けて、2000～2006年にT4を除くcStage II/Ⅲ食道がんを対象としてCDDP 80mg/m², day 1と5-FU 800mg/m², day 1～5の2コースを化学療法として用いる術前化学療法 vs 術後化学療法のランダム化比較試験 (JCOG9907) が行われ、両群合わせて330例の症例登録がなされた。
- 本試験の最終解析においてプライマリーエンドポイントである無再発生存率では両群

間で有意差を認めなかったが (5年無再発生存率: 術前化学療法44% vs 術後化学療法39%, $p=0.22$), セカンダリーエンドポイントの全生存率において術前化学療法群が術後化学療法群に比べて有意に良好であった (5年生存率: 術前化学療法55% vs 術後化学療法43%, $p=0.04$) (図2)³⁾。

- 対象を同じくする根治的化学放射線療法の phase II 試験 JCOG9906 の治療成績 (3, 5年生存率: 45%, 37%)⁴⁾と比べても術前