

Title	パンコースト肺癌に対する温熱併用放射線療法
Author(s)	寺嶋, 廣美; 中田, 肇; 山下, 茂 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1994, 54(7), p. 636-643
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17318
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

パンコースト肺癌に対する温熱併用放射線療法

寺嶋 廣美¹⁾ 中田 肇¹⁾ 山下 茂¹⁾ 今田 肇¹⁾
平方 敬子¹⁾ 樺田 尚樹²⁾ 法村 俊之²⁾ 白日 高歩³⁾

1) 産業医科大学放射線科学教室 2) 同放射線衛生学教室 3) 同第二外科学教室

Combined Radiotherapy and Hyperthermia for Pancoast Tumor

Hiromi Terashima¹⁾, Hajime Nakata¹⁾,
Shigeru Yamashita¹⁾, Hajime Imada¹⁾,
Keiko Hirakata¹⁾, Naoki Kunugita²⁾,
Toshiyuki Norimura²⁾ and Takayuki Shirakusa³⁾

Thirteen patients with Pancoast tumor were treated with combined radiotherapy and hyperthermia from April 1987 to December 1992. Radiotherapy was performed using 10 MV X-rays, and all patients received a total dosage of 40-118 Gy with conventional fractionation. Hyperthermia was performed once or twice a week within 30 minutes after each irradiation, using 8 MHz RF capacitive heating equipment (Thermotron RF-8). Partial response, defined as 50% or more regression of the tumor, was observed in 7/13 (54%) patients, and the median survival time was 25.2 months. Results of 14 patients treated with irradiation alone from July 1980 to December 1992 were also evaluated, and were used as a historical control. The partial response was 4/14 (29%) and the median survival time was 7.3 months. Radiotherapy combined with hyperthermia is an effective modality for treating Pancoast tumors.

Research Code No. : 604

Key words : Pancoast tumor, Radiotherapy,
Hyperthermia

Received May. 25, 1993 ; revision accepted Sep. 8, 1993

1) Department of Radiology, University of Occupational and Environmental Health (UOEH) / 2) Department of Radiation Biology and Health, UOEH / 3) Department of 2nd Surgery, UOEH

はじめに

手術不能の局所進行肺癌，なかでも非小細胞肺癌は死因の50%は局所制御不能によるものであり¹⁾，全身状態が良好な例では50Gy以上の放射線照射にて長期生存例も得られている²⁾。局所進行肺癌の中でも肺尖部に生じた肺癌は肋骨や頸部などの周囲臓器へ容易に浸潤し，疼痛や神経麻痺を来す特異な経過をとりPancoastによって初めて報告された³⁾。Pancoast型肺癌は他の肺癌に比べて進行が緩やかで遠隔転移も少ないため局所制御を十分に行えば治癒の可能性が高い⁴⁾。腫瘍が大きくなり骨や筋肉へ浸潤すると低酸素細胞も多くなり放射線抵抗性が増大し，制御が困難となる。温熱療法は放射線感受性の低い低pH細胞やS期の細胞によく反応し，放射線照射との併用効果が期待される⁵⁾。我々はPancoast型肺癌に対して放射線と温熱併用療法が有効なことをすでに発表しているが⁶⁾，今回は観察期間を延長し，症例をさらに増やした結果について報告する。

対象および方法

1980年7月より1992年12月までに産業医大病院にて放射線療法を行ったPancoast型肺癌症例は27例であった。1987年4月からは可能な症例に対し放射線療法と温熱療法の併用を行った。

放射線照射はLinac 10MV X線を用い，肺尖部，鎖骨上窩，縦隔を含む照射野で1回1.5~2.0Gy，週5回，計50~70Gyを照射した。加温は8MHz RF加温装置Thermotron RF-8を用い，

週1~2回、照射終了後30分以内に開始した。まず皮膚面および肋骨や鎖骨周囲の凹凸部にエコー用ゼリーを塗布し、その上をオーバーレイボラスにて覆い、その内部は10~15℃の冷却水を循環させた。使用した電極は21cmまたは25cm直径で、病巣が前後に偏位する場合は小さい方を病巣側に用いた。また腫瘍内にベニューラ静脈留置針(内径1.2mm, 針長75mm), またはハイパーサーミア用センサーガイド針(内径0.85mm, 針長150mm)をできるだけ腫瘍中心部まで刺入し、その中に熱電対温度計を挿入し温度を測定した。加温時間は1回50~60分間とし、出力は800~1000Wにて腫瘍内温度は42℃以上で40~50分間継続するように努めた。測温は1症例につき1回行った。全経過(50~60分)のうち2/3以上で得られた温度を腫瘍内温度とした。加温中は自動血圧計(日本コーリン社製BP-203NP)にて血圧、脈拍を5分毎に計測した。

放射線照射と温熱療法の併用を行った13例をA群、歴史的対照群として温熱療法非併用の14例をB群とした。

Table 1は症例の内訳である。A群は全例男性で年齢は40歳から74歳、平均60.1歳であった。1987年UICCのTNM分類による病期ではIII_A期7例、III_B期5例、IV期1例であった。組織型は扁平上皮癌4例、腺癌2例、大細胞癌2例、未分類2例、不明3例であった。腫瘍の大きさは長径×短径で15~110cm²にわたり、平均41.6cm²であった。Performance status (PS)はKarnofsky分類で50~80で平均65.4であった。全例疼痛が認められ、Keeleの分類⁷⁾(Table 2)で2~4、平均2.7であった。他の症状としては上肢

Table 1 Characteristics of patients

	A	B
Sex M:F	13:0	14:0
Age (mean)	60.1	66.1
TNM T ₃	11	9
T ₄	2	5
Stage III _A	7	6
III _B	5	6
IV	1	2
Tumor size (mean)	41.6cm ²	69.8cm ²
Histology sq. cell ca.	4	7
adenoca.	2	3
large cell ca.	2	4
unclassified ca.	2	0
unknown	3	0
PS, Karnofsky (mean)	65.4*	55.7*
Pain, Keele(mean)	2.7	2.7
Invasion rib	9/13	10/14
spine	4/13	5/14

A: Treated by combination therapy of irradiation and hyperthermia (selected cases)

B: Treated by irradiation only (historical control)

*p < 0.05

のシビレ感6例、上肢の麻痺1例、ホルネル症候群1例が認められた。肋骨浸潤は9例、胸椎浸潤は4例に認められた。手術併用例は5例含まれていて、1例は絶対的非治癒切除例であり、4例は温熱併用放射線療法後に切除可能となり全摘された。

B群も全例男性で55歳から77歳、平均66.1歳とA群より高齢者が多かった。病期分類ではIII_A期6例、III_B期6例、IV期2例であった。組織型は扁平上皮癌7例、腺癌3例、大細胞癌4例

Table 2 Evaluation of pain intensity (Keele scale)

Keele scale
0: no pain
1: slight pain controllable by anti-inflammatory drugs
2: moderate pain
3: intense pain, controllable by anti-inflammatory drugs, analgesics and steroids
4: excruciating persistent pain, partially controllable by a wide range of drugs including narcotics

であった。腫瘍の大きさは16~143cm²にわたり、平均69.8cm²とA群より大きく、PSは30~70、平均55.7とA群より劣っていた。疼痛は全例に認められ、Keeleの分類は1~4、平均2.7とA群と同様であった。他の症状は上肢のシビレ感3例、上大静脈症候群1例、ホルネル症候群1例が認められた。肋骨浸潤は10例、胸椎浸潤は5例とA群と大差なかった。放射線療法前に切除が試みられた5例中4例は試験開胸または絶対的非治癒切除例であり、1例は術前照射後切除され、術後照射を受けた。放射線療法後に切除可能となった例は認められなかった。A群はB群より腫瘍径は小さく、PSは良好であり、後

者では有意差を認めた。

結 果

Table 3はA群(放射線照射と温熱療法併用群)の治療内容および結果である。放射線の総量は40~118GyでTDFは72.4~155、平均109であった。加温回数は2~17回、平均7回で腫瘍内温度は40~45℃であった。手術は5例に施行され、1例は加温前に行われたが絶対的非治癒切除に終わった例であり、他の4例は照射・加温後に全摘出術が行われた。その4例のうち組織学的検索にて3例は腫瘍細胞が認められず、1例は99%が壊死に陥り、わずかに腫瘍細胞が認められ

Table 3 Treatments by combined irradiation and hyperthermia and their results

	RT(Gy/f/w)	TDF	HT(times/w)	Temperature (tumor)	Response	operation	Survival time
1	74/37/11	121	7/7	42	PR	+	1Y 2M *
2	70.2/39/15	108	9/9	44	PR		2Y 6M
3	70.6/37/7	114	5/5+5/5+7/7	45	PR	+(non curat.)**	5Y 7M alive
4	65.9/32/6	105	5/2.5	43	NC		5M
5	60/23/5.5	116	5/2.5	40	NC		1Y 6M
6	70/35/7	115	5/2.5	40	PR		11M
7	100/50/16+18/6/3	155	8/4	40	NC		8M
8	32.8/17/4+50.6/27/43	125	6/3	43	PR	+	1Y 8M alive
9	60/30/6	100	5/2.5	40	NC		5M
10	60.8/38/9	87	2/1	40	NC		8M alive
11	61.2/34/7	93	10/5	40	NC		7M
12	41.5/17/4+30/15/3	104	5/2.5	42	PR	+	6M alive
13	48/17/6	72	7/4.5	45	PR	+	5M alive

* Death by apoplexy

** Operation was performed before the hyperthermia.

Table 4 Select cases treated by surgery following combined irradiation and hyperthermia

	Operation	Histological findings	Survival time
Case 1	total resection	Squamous cell carcinoma (viable cancer cell, 1%)	1Y 2M**
Case 3	non-curative resection*	adenocarcinoma	5Y 7M alive
Case 8	total resection	no viable cancer cells	1Y 8M alive***
Case 12	total resection	no viable cancer cells	6M alive
Case 13	total resection	no viable cancer cells	5M alive

* Operation was performed before the hyperthermia

** Death by apoplexy

*** Brain metastasis

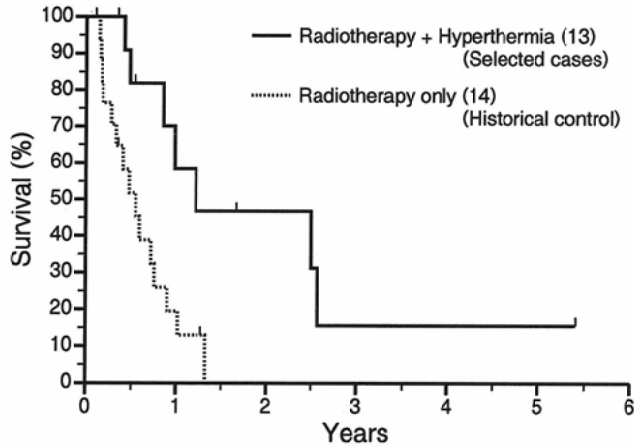


Fig.1 Survival curves of patients with Pancoast tumor treated with irradiation and hyperthermia and irradiation alone.

のみであった (Table 4)。日本癌治療学会の効果判定規準による腫瘍縮小効果はPRが7例で有効率7/13 (54%) であった。生存率は1年58.4%、2年46.8%、5年15.6%であり、中間生存期間は756日 (25.2カ月) であった (Fig.1)。

Table 5はB群の治療内容および結果である。放射線の総線量は43.5~89GyでTDFは60~155、平均100であった。手術の併用は5例で、試験開胸または絶対的非治癒切除が4例、治癒切除が1例に行われた。腫瘍縮小効果はPRが4例

で有効率4/14 (29%) であった。生存率は1年19.4%、2年0%であり、平均生存期間は218日 (7.3カ月) であった (Fig.1)。以下効果が顕著であった症例を2例紹介する。

症例2 70歳、男性

1985年2月右肩痛、右上肢尺側のシビレ感を来す。1987年5月胸部X線検査にて右肺尖部の胸膜肥厚と腫瘍影を指摘された (Fig.2)。血管造影にて右鎖骨下動脈周囲の腫瘍濃染像、鎖骨下静脈の狭窄が認められ、気管支鏡検査にて右上葉

Table 5 Treatments by irradiation alone and their results

	RT(Gy/F/w)	TDF	Response*	operation	Survival time
1	60/30/6	100	NC	+ (non-curat.)	7M
2	5838/33/6.5	92	NC	+ (exp. thorac.)	1M
3	69/32/6	121	PR		4M
4	78/44/9.5	119	NC		1Y 3M
5	30/10/2+27/18/3.5	105	NC	+	8M
6	60/40/8	83	NC		3M
7	43.5/29/5.5	60	PR		2M
8	40/20/4+32/16/3	119	NC	+ (exp. thorac.)	9M
9	71.4/38/7.5	108	PR		10M
10	64/32/6.5	103	NC		4M
11	60.8/38/8	87	PR		1Y 0M
12	47.5/25/6.5	75	NC		6M
13	57.5/40/9	79	NC		5M
14	60/30/6+29/10/4	155	NC	+ (non-curat.)	4M alive

* Response NC: no change PR: more than 50% reduction of tumor volume

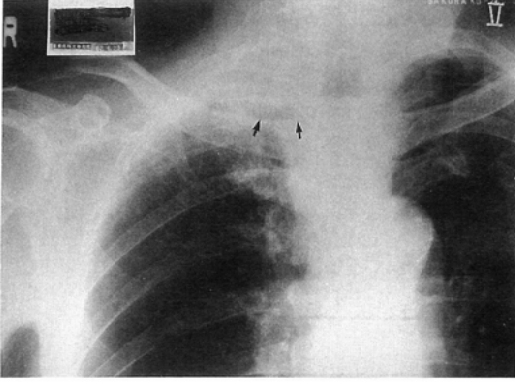


Fig. 2 Case 2: Chest radiograph shows a mass in the right apex. arrow: tumor

枝狭窄が認められた。擦過細胞診にて腺癌と診断された。6月16日より10 MV X線にて放射線照射を1回0.9Gy, 週10回, 30Gyより以後は脊椎を外し計70.2Gy照射を受け, 同時に週1回, 計9回の温熱療法を受けた。腫瘍内温度は44°Cであった。治療前は1日に非ステロイド系消炎鎮痛剤の注射1本, 坐薬2個を必要としていた疼痛は軽快し9月に退院した。CTにて肺尖部腫瘍の縮小を認めた (Fig. 3)。1988年7月右上肢痛再

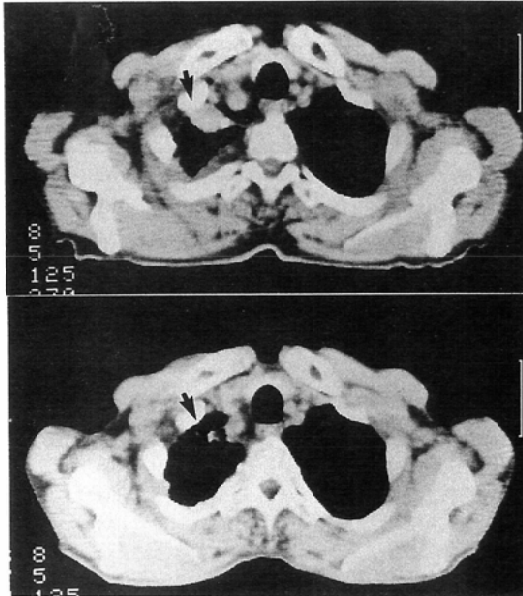


Fig. 3 Case 2: CT shows a decrease in size of the tumor. Upper: pretreatment. lower: posttreatment, arrow: tumor

発し, 週2回, 計5回の温熱療法を受け症状は軽快した。1989年6月両下肢の麻痺を来し, CTにて腫瘍の脊椎浸潤が認められ, 6月3日椎弓切除術を受けた。6月21日よりC₆よりTh₄に放射線照射1回1.6Gy, 週5回, 計40Gy, 以後は脊椎を外し総計60.8Gyを受けた。同年8月Th₈に転移が認められ, 1回3Gy, 計21Gy照射を受けた。胸部痛は軽度改善したが, 両下肢麻痺は不変であった。その後自宅療養中であったが, 治療開始日より2年6カ月後の1990年1月9日肺炎にて死亡した。

症例 13 55歳, 男性

1992年8月より左肩痛を自覚。1992年12月産業医大病院二外科を受診した。胸部X線検査にて左肺尖部の腫瘤影と左第二肋骨の破壊が認められ (Fig. 4), 左鎖骨上窩リンパ節も触知された。左上葉 (B¹⁺²) よりの気管支鏡下擦過細胞診にて陽性所見 (malignant tumor cell) が得られた。1992年12月4日より放射線照射と温熱療法を受けた。放射線はLinac 10MV X線にて1回2Gy, 週5回, 計20Gy, 1回4Gy, 週2回, 計28Gy, 総計48Gy照射された。加温はThermotron RF-8にて左肺尖部を1週間に2回, 計9回行われた。腫瘤影は縮小し, 左肩痛も消失した (Fig.

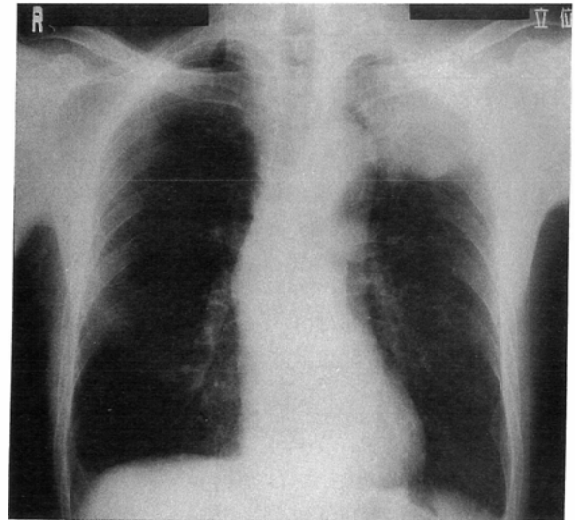


Fig. 4 Case 13: Chest radiograph shows a large mass in the left apex with destruction of the 2nd rib.

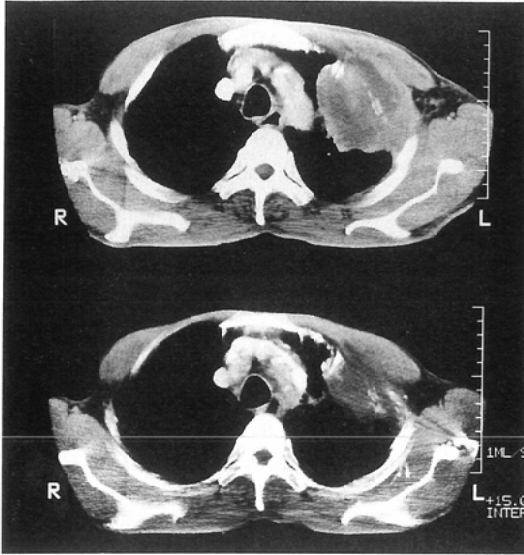


Fig. 5 Case 13: CT shows a marked decrease in size of the tumor. Upper: pretreatment, lower: posttreatment

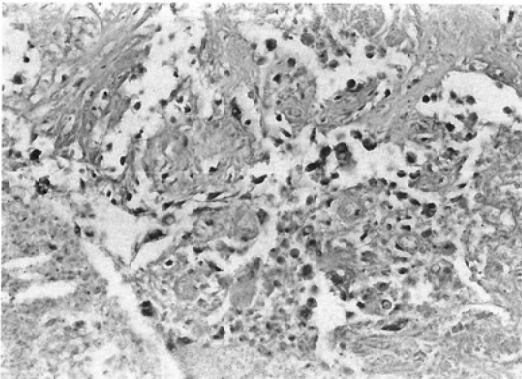


Fig. 6 Case 13: Histology of the resected tumor, which shows necrotic area and no viable cancer cells are found. Hematoxylin and eosin ($\times 50$)

5). 1993年1月29日手術が行われ、左上葉切除と胸壁合併切除にて腫瘍は全摘出された。組織学的検索では腫瘍細胞は認められなかった (Fig. 6)。治療開始後5カ月の現在、疼痛なく健在である。

考 察

1962年 Paulson は Pancoast 型肺癌に対して

術前照射を行い有用性を報告した⁸⁾。その後、Miller⁹⁾、Attar¹⁰⁾も追試を行い、その有用性を支持した。一方 Neal¹¹⁾はその有用性は認めず、Morris¹²⁾、Ahmad¹³⁾は放射線照射単独にて良好な成績を報告した。Komaki¹⁴⁾、Houtte¹⁵⁾は照射野を広くとり、60Gy以上照射することにより、局所制御が高まることを強調し、Hilaris⁴⁾は組織内照射の併用にて良好な成績を報告した。温熱療法の効果は浅在性腫瘍^{16),17),18)}および深在性腫瘍^{19),20)}で広く認められている。胸腔内腫瘍における報告は少ないが^{21),22),23)}、いずれも胸壁浸潤肺癌に対して行われている。肺の加温は空気層の存在のため困難であると予想されていたが、正常肺も加温されることが動物においても²⁴⁾、ヒトにおいても確認され、幅野は正常肺では腫瘍部より1℃低いと報告している²²⁾。今回著者らの経験にても肺の加温は十分可能であった。

腫瘍縮小効果はPR (腫瘍面積50%以上縮小) が7/13 (54%)でCR (腫瘍面積縮小100%)例は認められなかった。しかしCTによる低吸収域の出現は4例に認められ、放射線単独では認められないほどの急速な変化であり、温熱療法の併用効果と考えられた。症例1において組織学的にも低吸収域が壊死であることが確認され、癌細胞の残存が腫瘍辺縁部に集中していたことは、腫瘍内部の血流の違いによる温度分布の差 (中心部は高温となり辺縁部は血流により冷却されるためやや低くなる) によるものと推定された。

また全摘出術が行われた他の3例においても画像上ではPRであったが、組織学的には癌細胞は認められずCRであった。今後このような症例が多く認められるようになれば手術をしなくても根治的治療となりうると期待される。加温回数と効果との関係では、回数が多い例に有効例が多く、腫瘍内温度と効果の関係は、温度が高い例に有効例が多い傾向が認められた。これはPerformance statusが良好な例では十分な加温ができたことによる効果と考えられた。患者にとっては疼痛の軽減は特に重要な要素であり、制御不能例では麻薬や神経ブロックなどが用いられる。著者らは症例2において温熱療法単独療法を疼痛再発時に

行ったところ2カ月間の無痛期間が得られ有効であったと考えている。

深在性腫瘍の加温にはRF加温が行われているが、電極を身体の周囲に環状に配列する方式のAPASでは胸部圧迫感が強く実施が困難であり、胸腔内腫瘍に対する使用の報告は見当たらない。著者らが用いたThermotron RF-8は身体の前後より加温する方法であり、実施は比較的容易であった。副作用は心臓への影響が心配されたが特に問題となることはなかった。皮膚の熱感、疼痛に対しては、ゼリーの皮膚面塗布や、オーバーレイボラスの使用で克服できた。

このように放射線療法と温熱療法を併用したA群の有効率は54%、2年生存率は46.8%、中間生存期間25.2カ月と良好であった。これは放射線療法単独のB群に比して明らかに良い成績であるが、両者の厳密な比較はほとんど意味がない。結果的に腫瘍径およびPSについてはB群に不利な症例が多く比較が困難であった。あくまでも一応の目安としたものである。

Pancoast型肺癌は局所制御が最も重要であり、60Gy以上が必要である。中性子線などの粒子線治療もよい適応となるが²⁵⁾、高価なためその普及はなかなか望めそうもない。温熱療法は強力な放射線増感作用を有すると考えられ、Pancoast型肺癌に対しても今後大いに治療効果の改善に寄与すると考えられる。

ま と め

13例のPancoast型肺癌症例に放射線照射と温熱療法の併用を行った。画像診断上の肺癌縮小効果はPRが7/13(54%)であった。しかしその中で加温後に切除された4例中3例は組織学的に癌細胞は認められずCRであり、他の1例も99%は壊死に陥っていることが確認された。

絶対的非治癒切除後に治療された1例は5年7カ月再発なく生存中であり、全例の中間生存期間は25.2カ月と良好であった。

文 献

- 1) Cox JD, Yesner R, Mietlowski W, et al: Influence of cell type on failure pattern after irradiation for locally advanced carcinoma of the lung. *Cancer* 44: 94-98, 1979
- 2) Cox JD, Komaki R and Eierst DR: Irradiation for inoperable carcinoma of the lung and high performance status. *JAMA* 244: 1931-1933, 1980
- 3) Pancoast HK: Superior pulmonary sulcus tumors; characterized by pain, Horner's syndrome, destruction of bone and atrophy of hand and muscles. *JAMA* 99: 1391-1395, 1932
- 4) Hilaris BS, Luomanen RK, Beattie EJ Jr: Integrated irradiation and surgery in the treatment of apical lung cancer. *Cancer* 27: 1369-1373, 1971
- 5) Kim SH, Kim JH and Hahn EW: The radiosensitization of hypoxic tumor cells by hyperthermia. *Radiology* 114: 727-728, 1975
- 6) Terashima H, Nakata H, Yamashita S, et al: Pancoast tumour treated with combined radiotherapy and hyperthermia—a preliminary study. *Int J Hyperthermia* 7: 417-424, 1991
- 7) Keele KD: The pain chart. *Lancet* 2: 6-8, 1948
- 8) Paulson DL, Shaw RR, Kee JL, et al: Combined preoperative irradiation and resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 44: 281-294, 1962
- 9) Miller JI, Mansour KA and Hatcher CR Jr: Carcinoma of the superior pulmonary sulcus. *Ann Thorac Surg* 28: 44-47, 1979
- 10) Attar S, Miller JE, Satterfield J, et al: Pancoast's tumor: irradiation or surgery? *Ann Thorac Surg* 28: 578-584, 1979
- 11) Neal CR, Amdur RJ, Mendenhall WM, et al: Pancoast tumor: radiation therapy alone versus preoperative radiation therapy and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 651-660, 1991
- 12) Morris RW and Abadir R: Pancoast tumor: the value of high dose radiation therapy. *Radiology* 132: 717-719, 1979
- 13) Ahmad K, Fayos DJV and Kirsh MM: Apical lung carcinoma. *Cancer* 54: 913-917, 1984
- 14) Komaki R, Roh J, Cox JD, et al: Superior sulcus tumors: results of irradiation of 36 patients. *Cancer* 48: 1563-1568, 1981
- 15) Houtte PV, MacLennan I, Poulter C, et al: External radiation in the management of superior sulcus tumor. *Cancer* 54: 223-227, 1984
- 16) Arcangeli G, Cividalli A, Nervi C, et al: Tumor

- control and therapeutic gain with different schedules of combined radiotherapy and local external hyperthermia in human cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 1125-1134, 1983
- 17) Emami B and Perez CA: Combination of surgery, irradiation, and hyperthermia in treatment of recurrences of malignant tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 611-613, 1987
- 18) 松田忠義, 田中良明, 竹下祥敬: 浅在性腫瘍に対するハイパーサーミア. 放射線医学大系, 阿部光幸編, 中山書店: 111-128, 1987
- 19) Shimm DS, Cetas TC, Oleson JR, et al: Regional hyperthermia for deep-seated malignancies using the BSD annular array. *Int J Hyperthermia* 4: 159-170, 1988
- 20) 松田忠義, 高橋正治, 築山巖, 他: 深在性腫瘍に対する温熱併用放射線療法—多施設による共同研究の解析. 日本ハイパーサーミア誌 6: 411-424, 1990
- 21) Baker HW, Snedecor PA, Goss JC, et al: Regional hyperthermia for cancer. *Am J Surg* 143: 586-590, 1982
- 22) 幡野和男, 山田常久, 御厨修一: 胸壁浸潤型肺癌に対する温熱併用放射線療法. 日本ハイパーサーミア誌 4: 297-305, 1988
- 23) Hiraoka M, Masunaga S, Nishimura Y, et al: Regional hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 1009-1014, 1992
- 24) Eddy HA, Robinson JE, McCready WA, et al: Hyperthermia of mouse lungs: technique and control of critical parameters. *Int J Hyperthermia* 4: 627-641, 1988
- 25) 沢田勤也, 福間誠吾, 関保雄, 他: Pancoast 型肺癌に対する速中性子線治療について. 癌の臨床 29: 111-114, 1983
-