

進行肺癌に対する術前科学放射線療法の基礎的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9343

進行肺癌に対する術前化学放射線療法の基礎的研究

金沢大学医学部医学科外科学教室第一講座 (主任：渡辺洋字教授)

渡 辺 透

進行肺癌においては、その多くが比較的早期から血行性の遠隔転移をきたしていることが多く、外科療法単独の治療成績は不良である。したがって、術前補助療法 (induction therapy, IT) ことに術前化学、放射線療法の臨床応用は、肺癌の外科的治療成績を向上させる上で重要な治療手段と考えられる。本研究の目的は、マウスの血行性およびリンパ行性転移モデルとして知られ、マウスの肺に自然発生した腺癌より樹立された細胞株M109を用いて、進行肺癌における至適ITプロトコルを確立させることにある。マウス右単徑部に 2×10^6 個のM109細胞を移植し、10日目に切除を行なう前後において各種化学療法5-フルオウラシル (5-fluorouracil, 5-FU)、シスプラチン (cis-diamminedichloroplatinum, CDDP) や放射線照射の併用療法を試み、生命予後や遠隔転移に及ぼす影響について検討を行った。その結果、生存率においては各術前、術後併用治療群と対照群との間に有意差は認められなかったが、5-FU 5 mg/kg + CDDP 1 mg/kg + 放射線照射 0.43 Gy 併用術前治療群で長期生存例がみられた。また、肺、リンパ節転移に関しても5-FU + CDDP 併用術前投与群および5-FU + CDDP + 放射線療法術前併用治療群では肉眼的にも組織学的にも転移の抑制が認められた。以上の結果から、術前化学放射線療法は肺癌の外科的治療切除を高めるうえで有効な併用補助療法と考えられた。

Key words lung cancer, induction therapy, madison 109 lung carcinoma

近年、我が国において肺癌は依然として増加の傾向にあり、1994年には悪性腫瘍の部位別年齢調整死亡率で男性では死因の第1位、女性では第3位となった。現在、非小細胞肺癌治療切除可能例に対しては外科的切除が治療の中心であるが、進行肺癌切除例の予後は不良である。教室でも、進行癌に対して積極的に拡大手術を行ってきたが、その成績は満足するものに至っていない¹⁾。進行肺癌においては、比較的早期からリンパ節転移や血行性の遠隔転移をきたしている場合が多く²⁾⁻⁵⁾。拡大切除や広範囲リンパ節郭清を行い局所の根治性を高めても治療成績の向上に帰結しないことは想像に難くない。術前から存在する潜在性のリンパ節転移や遠隔転移の有無は、肺癌の生命予後を大きく左右する重要な因子と言える。したがって、術前に化学療法及び放射線療法を施行する術前補助療法 (induction therapy, IT) の臨床応用は、肺癌の予後向上を図る重要な治療手段と考えられている⁶⁾。近年、ITの臨床治験が増加するにつれて、化学療法単独による、ITより化学療法と放射線療法を併用した場合の方が、成績が良好であることが明らかになってきた。しかし、現在に至るまでITに関する基礎的研究はほとんどみられず、理論的背景が欠如した状態で臨床に用いられているのが現状である。そこで本研究では、マウスの血行性転移およびリンパ行性転移モデルであるM109細胞⁷⁾を用いて、進行肺癌における化学療法単独によるITと化学療法+放射線療法併用によるITの評価と同時に至適プロトコルの確立を目的とした実験を行なった。

対象および方法

I. 腫瘍細胞

実験はマウスの肺に自然発生した腺癌より樹立した継代細胞株M109 (味の素、東京より供与) を用いた。

II. 実験動物

5週齢の雌性BALB/Cマウス (日本エスエルシー、浜松) を1週間の馴化の後、実験に用いた。なお、実験中のマウスは自由摂水、自由摂食とした。

III. 使用薬剤

5-フルオウラシル (5-fluorouracil, 5-FU) は協和発酵株式会社 (東京) より、シスプラチン (cis-diamminedichloroplatinum [II], CDDP) は日本化薬 (東京) より購入した。

IV. 放射線照射

X線発生装置 (Toshiba KXC-18-2型、東芝、東京) を用いてマウスに全身照射を行った。全身照射は、マウス用円筒形照射容器内にマウスを置き、管電圧180kVp、管電流20mA、フィルターは0.5mmCu + 0.5mmAl、焦点表面距離は50cm、線量率0.43 Gy/分の条件で行った。

V. 腫瘍の継代

BALB/Cマウス右単徑部皮下に移植された腫瘍が長径1cmになった時点で継代操作を行った。99%ジエチルエーテル麻酔下にて清潔操作で腫瘍を切除、滅菌シャーレ上で細切した。さらに、18G移植針を用いて 2×10^6 個の腫瘍細胞マウス単徑部皮下

平成10年9月17日受付、平成10年11月5日受理

Abbreviations : CDDP, cis-diamminedichloroplatinum [II]; 5-FU, 5-fluorouracil; IT, induction therapy

に接種，継代・維持した。

Ⅵ. 担癌マウスモデルの作成

前項と同様の方法で作成した腫瘍細胞浮遊液を用い，18Gの移植針により 2×10^5 個の腫瘍細胞をBALB/Cマウスの右鼠径部皮下に移植した。腫瘍の切除は，99%ジエチルエーテル麻醉下に清潔操作で，腫瘍の流入・流出血管を結紮し，切除した。切除部は，5-0吸収糸 (Vicryl, Eticon, USA) を用いた連続縫合で閉鎖した。

Ⅶ. 肺及びリンパ節転移モデルの作成 (実験1)

前項の方法で担癌マウス21匹を作製し，腫瘍接種後3日目(n=7)，7日目(n=7)，10日目(n=7)に腫瘍切除を行った。次いで腫瘍移植35日目にマウスを99%エタノールによる深麻酔で犠牲死させ，右肺下葉，両腋窩リンパ節を摘出した。摘出臓器を10%ホルマリン液で浸透固定後，HE染色を行い，病理組織学的にリンパ節転移，肺転移の有無を検索した。肺転移，リンパ節転移の有無により転移モデル作成のための至適腫瘍切除時期を決定した。

Ⅷ. 抗癌剤，放射線療法の抗腫瘍効果を評価するための実験 (実験2)

5-FU, CDDP, 放射線療法の各々単独，および併用によるM109細胞に対する抗腫瘍効果を検討するために以下の実験を行った。担癌マウスBALB/Cの腹腔内に，腫瘍移植後7日目より5-FU, CDDPを次項に示す方法にて3日間連続投与した。また，放射線照射も腫瘍移植後7日目より3日間連続施行した。同様に5-FU, CDDP, 放射線照射の3者併用投与を行なった。経時的に各群の腫瘍重量，マウス体重を測定し，治療終了後14日目に抗腫瘍の効果の判定を行った。腫瘍重量は，ノギスを用いて腫瘍の長径および短径を測定し， $wt (mg) = a \times b^2 / 2$ ， a =長径(mm)， b =短径(mm)の計算式より算出した⁹⁾。なお，すべて一群7匹とした。

1. 5-FU投与群

5-FU単独投与群は，その投与量により，5-FU非投与群(対照群)，5-FU 5mg/kg連続3日間投与群，5-FU 10mg/kg連続3日間投与群，5-FU 15 mg/kg連続3日間投与群の4群に分けた。また5-FUは，生理食塩水で希釈，0.1mlに調整して，27G注射針を用いて腹腔内に3日間連続投与した。各群の平均腫瘍重量±標準偏差(g)および各群の平均腫瘍重量と対照群の平均腫瘍重量の比(T/C)を求めた。

2. CDDP投与群

CDDP単独投与群はその投与量により，CDDP非投与群(対照群)，CDDP 1mg/kg連続3日間投与群，CDDP 2mg/kg連続3日間投与群，CDDP 4mg/kg連続3日間投与群の4群に分けた。また，CDDPは，生理食塩水で希釈，0.1mlに調整して，27G注射針を用いて腹腔内に3日間連続投与した。各群の平均腫瘍重量±標準偏差(g)および各群の平均腫瘍重量と対照群の平均腫瘍重量の比(T/C)を求めた。

3. 放射線照射群

放射線照射群は，照射量により，非照射群(対照群)，0.43Gy連続3日間照射群，0.86Gy連続3日間照射群，1.29Gy連続3日間照射群の4群に分けた。また，照射は腫瘍移植後7日目より3日間連続施行した。各群の平均腫瘍重量±標準偏差(g)および対照群の平均腫瘍重量に対する放射線照射群の平均腫瘍重量との比(T/C)を求めた。

4. 5-FU, CDDPおよび放射線併用群

5-FU, CDDP単独投与および放射線照射による腫瘍増殖抑制効果の検討より，5-FU, CDDPおよび放射線照射を併用する際の至適投与量を決定した。併用療法の抗腫瘍効果は，非投与群(対照群)，5-FU 5mg/kg + CDDP 1mg/kgの3日間連続投与群，5-FU 5mg/kg + CDDP 1mg/kg + 放射線照射 0.43 Gyの3日間連続併用群の3群に分けて検討した。同様に，各群の平均腫瘍重量±標準偏差(g)および対照群の平均腫瘍重量に対する平均腫瘍重量との比(T/C)を求めた。

また，各群毎に腫瘍接種時から腫瘍摘出時(接種後21日目)までのマウスの体重を測定し，この期間に増加した体重を求め，対照群の体重増加の平均を100として各群の体重増加の比率を体重増加率とした。

Ⅸ. ITの予後に及ぼす影響の評価 (実験3)

10日目治療開始群をITモデルとした。ITモデルを用いて5-FU, CDDP, 放射線照射の各単独治療群と5-FU + CDDP併用群及び，5-FU + CDDP + 放射線併用群のそれぞれの群で下記に示すようにIT群，および術後補助療法 (adjuvant therapy, AT) 群の2つの治療計画を設定した。

1. 5-FU投与群

1) 5-FU術前投与群

M109細胞接種後10日目より27G針を用いて5-FU 10mg/kgを腹腔内に連続3日間投与し，14日目に腫瘍を切除した。

2) 5-FU術後投与群

M109細胞接種後10日目に腫瘍を切除し，12日目より27G針を用いて5-FU 10mg/kgを腹腔内に連続3日間投与した。

2. CDDP投与群

1) CDDP術前投与群

M109細胞接種後10日目よりCDDP 2mg/kgを腹腔内に連続3日間投与し，14日目に腫瘍を切除した。

2) CDDP術後投与群

M109細胞接種後10日目に腫瘍を切除し，14日目よりCDDP 2mg/kgを腹腔内に連続3日間投与した。

3. 放射線照射群

1) 術前放射線照射群

M109細胞接種後10日目から0.86Gy照射を連続3日間行い，14日目に腫瘍を切除した。

2) 術後放射線照射群

M109細胞接種後10日目に腫瘍を切除し，12日目から0.86Gy照射を連続3日間行った。

4. 5-FU + CDDP併用投与群

1) 5-FU + CDDP併用術前投与群

M109細胞接種後10日目より連続3日間，5-FU 5mg/kgおよびCDDP 1mg/kgを27G針にて腹腔内に投与し，14日目に腫瘍を切除した。

2) 5-FU + CDDP併用術後投与群

M109細胞接種後10日目に腫瘍を切除し，12日目より連続3日間，5-FU 5mg/kgおよびCDDP 1mg/kgを27G針にて腹腔内に投与した。

5. 5-FU + CDDP + 放射線併用治療群

1) 5-FU + CDDP + 放射線併用術前治療群

M109細胞接種後10日目より5-FU 5mg/kgおよびCDDP 1mg/kgを27G針にて腹腔内に投与し，同時に放射線照射0.43Gyを連続3日間施行後，14日目に腫瘍を切除した。

2) 5-FU + CDDP + 放射線併用術後治療群

M109細胞接種後10日目に腫瘍を切除し、12日目より5-FU 5mg/kg及びCDDP 1mg/kgを27G針にて腹腔内投与し、同時に放射線照射0.43Gyを連続3日間施行した。

6. 対照群

M109細胞接種後10日目に腫瘍切除のみ施行した。

各群の体重は、治療開始日(M109細胞接種後10日目)の体重に対する比率で表し、治療開始日より24日間、体重推移の観察を行った。また、治療開始日より90日間の各群の累積生存率を求めた。それぞれについて対照群と各群とで比較検討した。

X. ITのリンパ節転移および肺転移に及ぼす影響の評価(実験4)

実験3と同様に、5匹ずつ各治療群を作成し、M109細胞接種後35日目に犠牲死させ、右肺、両側腋窩リンパ節を摘出し、肉眼的および病理組織学的にリンパ節転移および肺転移を観察した。肺転移の肉眼的判定は切除した右下葉の結節を数え、結節数を0, 1-3, 4以上の3段階に分類した。また、肺、リンパ節転移の病理組織学的判定は、転移なし(-)、軽度転移あり(+)、中等度転移あり(++)、高度転移あり(+++)の4段階に分

Table 1. Rates of spontaneous metastasis of lung and axillary lymph node

Interval between resection and tumor inoculation (days)	Number (%) of mice	
	Lung metastasis	Axillary lymph node metastasis
3	1 (14.2)	0 (0)
7	3 (42.9)	1 (14.2)
10	7 (100.0)	5 (71.4)

Table 2. Antitumor effect of 5-FU

Group	Dose of 5-FU (mg/kg)	Number of mice	Tumor weight ($\bar{x} \pm SD$, g)	T/C	Body weight change (% control)
1	0	5	2.99 \pm 0.26	1	100.0
2	5	5	2.66 \pm 0.22	0.87	92.3
3	10	5	2.11 \pm 0.19	0.70	85.6
4	15	5	0.99 \pm 0.16	0.33	42.3

The antitumor effect of the treatment was evaluated according to the following formula ; T/C, where T was the mean tumor weight of the treated group and C was that of the control group.

Table 3. Antitumor effect of CDDP

Group	Dose of CDDP (mg/kg)	Number of mice	Tumor weight ($\bar{x} \pm SD$, g)	T/C	Body weight change (% control)
1	0	5	2.99 \pm 0.26	1	100.0
2	1	5	2.67 \pm 0.18	0.89	89.3
3	2	5	1.81 \pm 0.31	0.61	60.3
4	4	5	1.18 \pm 0.13	0.39	20.1

The antitumor effect of the treatment was evaluated according to the following formula ; T/C, where T was the mean tumor weight of the treated group and C was that of the control group.

類した。

XI. 統計学的検定法

各群間の有意差検定はStudent-t検定にて行い、生存率はKaplan-Meier法を用いて、有意差は一般化Wilcoxon検定法にて検定し、また、5%未満の危険率をもって有意差ありと判定した。

成 績

I. 肺転移およびリンパ節転移の発生率

M109細胞接種後3, 7, 10日目に腫瘍を切除した群におけるリンパ節転移と肺転移の発生率を表1に示す。接種から切除までの期間が長くなるにしたがって転移率も上昇し、M109細胞接種後10日目に腫瘍を切除した群では7匹全例に肺転移巢の形成をみた。以上の結果に基づいて、M109細胞接種後10日目の状態を進行肺癌の担瘤モデルとしてITの評価における実験に使用した。

II. 抗癌剤、放射線療法の抗腫瘍効果

1. 5-FU投与群

各群のT/Cをみると、5-FU 5mg/kg投与群では0.87、5-FU 10mg/kg投与群では0.71、5-FU 15mg/kg投与群では0.33であり、5-FUの投与量に依存して、腫瘍の増殖が抑制された。また、5-FU 5mg/kgの投与量では体重増加に影響を及ぼさなかったが、15mg/kg投与群では対照群に比して体重増加率が低値を示した(表2)。

2. CDDP投与群

各群のT/CをみるとCDDP 1mg/kg投与群では0.89、CDDP 2mg/kg投与群では0.61、CDDP 4mg/kg投与群では0.39であり、CDDPの投与量に相関して腫瘍の増殖が抑制された。また、CDDPの場合も1mg/kgの投与では体重変動にほとんど影響を

及ばなかったが、4mg/kg投与群では対照群に比して体重増加率は有意の低値を示した(表3)。

3. 放射線照射群

各群のT/Cは、0.43Gy照射群では0.71、0.86Gy照射群では0.62、1.29Gy照射群では0.36であった。ここでも照射量に相関した腫瘍増殖抑制が認められた。また、照射群の体重増加率は対照群の78.6%、59.1%、20.1%で、1.29Gy照射群における体重増加抑制が高度であった(表4)。

4. 5-FUとCDDPおよび放射線療法併用群

5-FU、CDDP、放射線照射単独群の検討から最も体重減少に影響を及ぼしにくい最小投与量を用いて、5-FUとCDDPおよび放射線療法の併用効果を検討した。すなわち、5-FU 5mg/kg + CDDP 1mg/kg投与群、5-FU 5mg/kg + CDDP

1mg/kg + 放射線照射 0.43Gy併用群と対照群の3群で検討した。5-FU + CDDP併用群のT/Cは0.54、5-FU + CDDP + 放射線照射併用群のT/Cは0.47であった。体重増加は、それぞれ対照群に比較して低く、5-FU + CDDP群で72.1%、5-FU + CDDP + 放射線照射併用群では30.5%と軽度の体重増加抑制がみられた(表5)。

III. ITの予後の評価

1. 5-FU投与群

平均生存日数はそれぞれ、対照群で55.2 ± 14.3日、5-FU術前投与群で57.4 ± 14.3日、5-FU術後投与群で56.7 ± 13.5日であった。対照群と5-FU術前投与群、5-FU術後投与群との間に生存率に有意差は認められなかった(図1)。体重の推移をみると各群とも増加傾向を示したが、5-FU術前投与群では対照群

Table 4. Antitumor effect of radiation

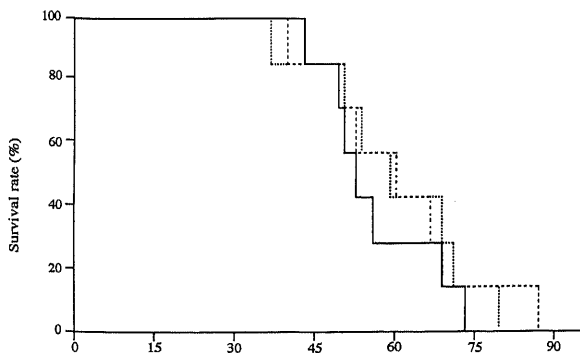
Group	Dose of radiation (Gy)	Number of mice	Tumor weight ($\bar{x} \pm SD$, g)	T/C	Body weight change (% control)
1	0	5	2.99 ± 0.26	1	100.0
2	0.43	5	2.09 ± 0.16	0.71	78.6
3	0.86	5	1.83 ± 0.12	0.62	59.1
4	1.29	5	1.04 ± 0.13	0.36	20.1

The antitumor effect of the treatment was evaluated according to the following formula ; T/C, where T was the mean tumor weight of the treated group and C was that of the control group.

Table 5. Antitumor effect of the combination treatments

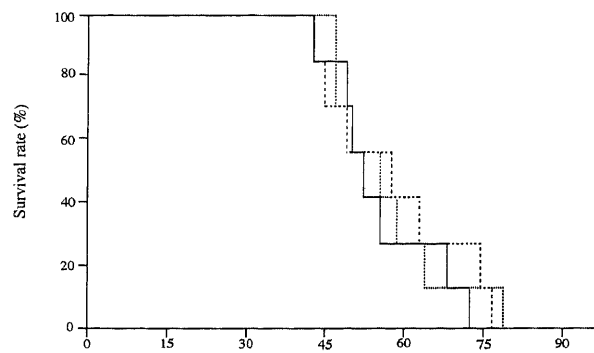
Group	Dose of 5-FU (mg/kg)	Dose of CDDP (mg/kg)	Dose of radiation (Gy)	Number of mice	Tumor weight ($\bar{x} \pm SD$, g)	T/C	Body weight change (% control)
1	0	0	0	5	2.99 ± 0.26	1	100.0
2	5	1	0	5	1.62 ± 0.28	0.54	72.1
3	5	1	0.43	5	1.40 ± 0.41	0.47	30.5

The antitumor effect of the treatment was evaluated according to the following formula ; T/C, where T was the mean tumor weight of the treated group and C was that of the control group.



Days after treatment with 5-FU (day)

Fig. 1. Survival rate of the mice. Kaplan-Meier survival curves of 7 tumor-bearing mice treated with surgery in the presence or absence of pre- or postoperative combined 5-FU therapy. —, control group; ·····, IT with 5-FU group; - - - - - , AT with 5-FU group.



Days after treatment with CDDP (day)

Fig. 2. Survival rate of the mice. Kaplan-Meier survival curves of 7 tumor-bearing mice treated with surgery in the presence or absence of pre- or postoperative combined CDDP therapy. —, control group; ·····, IT with CDDP group; - - - - - , AT with CDDP group.

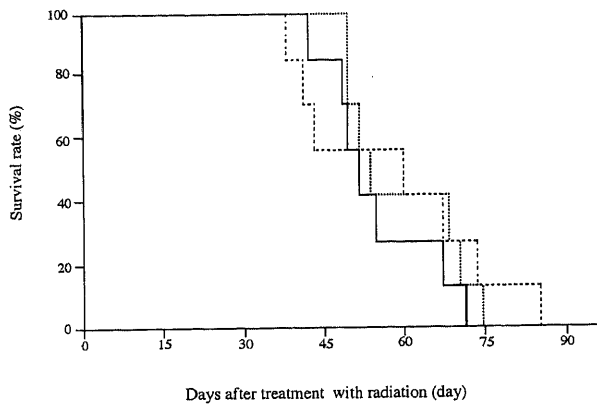


Fig. 3. Survival rate of the mice. Kaplan-Meier survival curves of 7 tumor-bearing mice treated with surgery in the presence or absence of pre- or postoperative combined radiation therapy. —, control group; ·····, IT with radiation group; - · - ·, AT with radiation group.

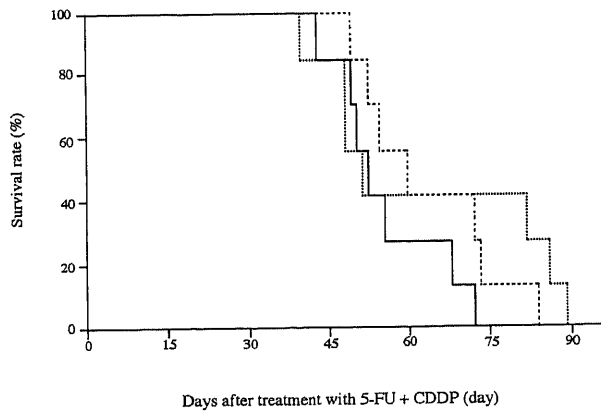


Fig. 4. Survival rate of the mice. Kaplan-Meier survival curves of 7 tumor-bearing mice treated with surgery in the presence or absence of pre- or postoperative combined 5-FU + CDDP therapy. —, control group; ·····, IT with 5-FU + CDDP group; - · - ·, AT with 5-FU + CDDP group.

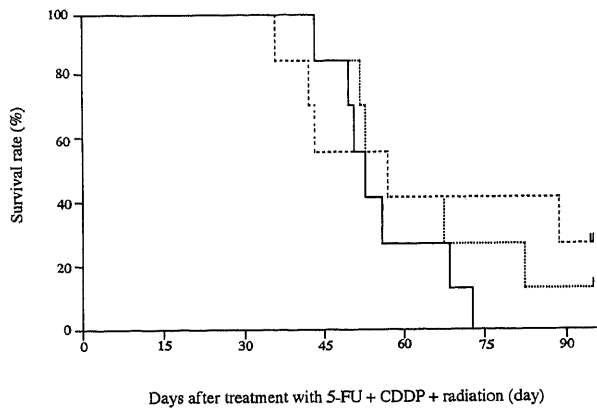
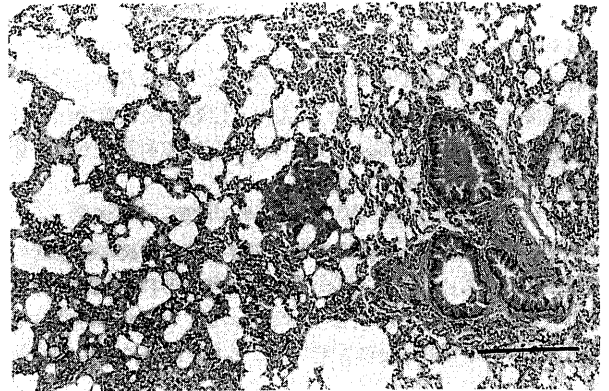
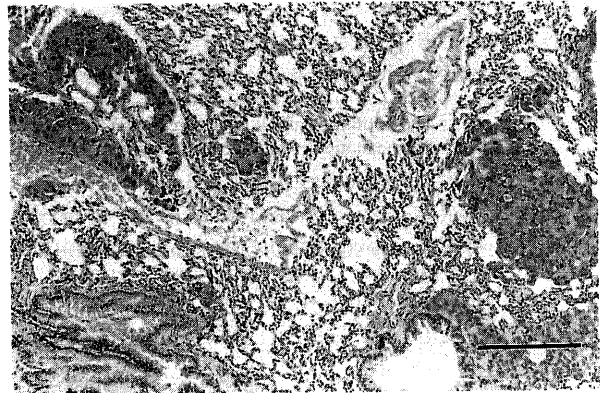


Fig. 5. Survival rate of the mice. Kaplan-Meier survival curves of 7 tumor-bearing mice treated with surgery in the presence or absence of pre- or postoperative combined 5-FU + CDDP + radiation therapy. —, control group; ·····, IT with 5-FU + CDDP + radiation group; - · - ·, AT with 5-FU + CDDP + radiation group.

A



B



C

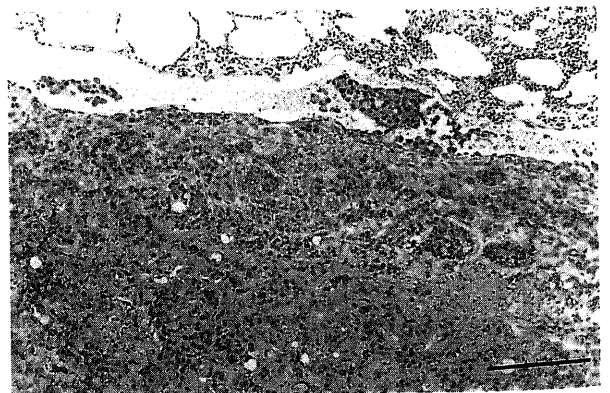


Fig. 6. Typical pathological findings of the lung metastases. (A) HE staining of low grade metastases. (B) HE staining of moderate grade metastases. (C) HE staining of high grade metastases. Original magnifications are (A) to (C) and each horizontal bar indicates 50 μ m.

に比べて体重増加率は小さかった。なお、いずれの時点でも3群間の体重に有意差を認めなかった(表6)。

2. CDDP 投与群

平均生存日数は対照群で55.2±12.3日, CDDP術前投与群で55.7±12.9日, CDDP術後投与群で54.7±10.7日であった。対照群と, CDDP術前投与群, CDDP術後投与群との間に生存率に有意差を認められなかった(図2)。体重の推移は, CDDP術後投与群, CDDP術前投与群ともに対照群に比して4日目から10日目までは低値を示したが, 10日目以降は対照群と同様に順調に増加し, 統計学的に有意差は認めなかった(表6)。

3. 放射線照射群

平均生存日数は, 対照群で55.2±12.3日, 術前放射線照射群で56.4±17.3日, 術後放射線照射群で57.7±10.5日であった。

対照群と術前放射線照射群, 術後放射線照射群との間に生存率に有意差は認められなかった(図3)。体重の推移をみると, 術後放射線照射群で10日目以降, 対照群と比較して良好な体重増加を認めた。また, 術前放射線照射群の体重増加は治療直後から7日目まで制限がみられたが, 10日目より対照群と同様な体重増加に復した。術後放射線照射群は術前放射線照射群に比べて13日目以降, いずれの時点でも良好な体重増加を示した(表6)。

4. 5-FU + CDDP 併用投与群

平均生存日数は, 対照群で55.2±12.3日, 5-FU + CDDP併用術前投与群で60.6±20.1日, 5-FU + CDDP併用術後投与群で60.7±12.4日であった。対照群と5-FU + CDDP併用術前投与群, 5-FU + CDDP併用術後投与群との間で生存率に有意差

Table 6. Changes in body weight of the mice

Group	% normal of body weight ($\bar{x} \pm SD$) after treatment							
	1 day	4 days	7 days	10 days	13 days	17 days	20 days	24 days
Control	100	99.5±2.8	104.5±3.6	107.6±3.8	112.0±2.5	112.0±2.5	115.1±1.6	120.3±2.3
Induction therapy								
5-FU	100	99.8±3.5	98.7±6.9	100.3±5.8	105.6±4.3	108.6±2.6	110.6±6.9	114.0±8.9
CDDP	100	98.2±6.5	97.2±4.5	101.5±6.5	107.2±6.9	111.8±5.8	113.6±8.7	117.5±6.2
Radiation	100	99.5±8.2	100.2±3.2	104.4±2.7	107.8±5.0	108.7±4.4	111.6±5.6	113.5±6.3
5-FU+CDDP	100	99.8±6.4	99.7±2.3	95.6±2.5	89.7±3.6	93.2±4.5	103.5±6.9	106.5±5.2
5-FU+CDDP+radiation	100	94.3±3.8	92.6±3.2	82.0±4.9	74.6±2.8*	76.8±4.9*	87.7±5.5	95.6±3.2
Adjuvant therapy								
5-FU	100	99.8±3.5	98.7±6.9	100.3±5.8	105.6±4.3	108.6±2.6	110.6±6.9	114.0±8.9
CDDP	100	101.9±8.2	97.5±5.6	100.3±3.2	105.3±3.2	113.5±5.6	116.3±9.2	118.3±7.6
Radiation	100	101.2±2.4	105.0±4.4	112.3±8.2	114.5±5.4	116.0±7.1	117.3±6.5	119.4±6.7
5-FU+CDDP	100	99.5±4.5	98.4±8.9	99.4±5.6	95.6±2.5	92.3±6.9	101.5±4.8	107.3±6.8
5-FU+CDDP+radiation	100	99.2±3.5	97.2±4.5	90.3±4.5	88.6±5.6	81.5±6.5	84.5±4.6	90.2±2.6

Body weight at the first day of the treatment was indicated as 100%.

* p<0.05, compared to the value of control by Student-t test.

Table 8. The effects of various types of treatment on lung microscopic metastases

Group	Number of mice			
	Grade of microscopic metastases			
	-	+	++	+++
Control	0	0	2	3
Induction therapy				
5-FU	1	1	0	3
CDDP	1	0	1	3
Radiation	3	0	2	0
5-FU+CDDP	5	0	0	0
5-FU+CDDP+radiation	5	0	0	0
Adjuvant therapy				
5-FU	1	3	1	0
CDDP	1	1	2	1
Radiation	2	3	0	0
5-FU+CDDP	2	0	2	1
5-FU+CDDP+radiation	4	0	1	0

Metastatic grade was determined by microscopic analysis. -, no metastases; +, low grade of metastases; ++, moderate grade of metastases; +++, high grade of metastases.

Table 7. The effects of various types of treatment on lung macroscopic metastases

Group	Number of mice		
	Number of macroscopic metastases		
	0	1-3	4≤
Control	0	1	4
Induction therapy			
5-FU	1	1	3
CDDP	1	3	1
Radiation	1	3	1
5-FU+CDDP	5	0	0
5-FU+CDDP+radiation	5	0	0
Adjuvant therapy			
5-FU	0	2	3
CDDP	1	3	1
Radiation	1	3	1
5-FU+CDDP	2	2	1
5-FU+CDDP+radiation	4	1	0

は認められなかった(図4)。体重の推移をみると、5-FU + CDDP併用術前投与群と5-FU + CDDP併用術後投与群において治療終了後、対照群と比較して体重増加が不良である傾向が認められた。また、5-FU + CDDP併用術前投与群では、13日目に対照群に比較して高度な体重減少を認めた。5-FU + CDDP併用術前投与群、5-FU + CDDP併用術後投与群ともに20日目以降は体重の増加がみられた(表6)。

5. 5-FU + CDDP + 放射線併用治療群

平均生存日数はそれぞれ、対照群で55.2 ± 12.3日、5-FU + CDDP + 放射線併用術前治療群は61.9 ± 25.2日、5-FU + CDDP + 放射線併用術後治療群で60.9 ± 17.6日であった。5-FU + CDDP + 放射線併用術前治療群のなかに、長期生存例がみられたが、5-FU + CDDP + 放射線併用術前治療群全体では、対照群と比較して生存率に有意差は認められなかった(図5)。治療終了後体重の推移では、5-FU + CDDP + 放射線併用術前治療群に顕著な減少を認め、13日目に対照群と比べ有意な低値74.6 ± 2.8% (P < 0.05)を示した。また、体重減少の大きいマウスは早期に死亡した。21日目以降も生存したマウスには体重の回復傾向がみられたが、観察期間内では対照群と同等まで回復することはなかった。また、5-FU + CDDP + 放射線併用術後治療群では17日目に対照群に比較して顕著な体重減少を認めた(表6)。

IV. ITのリンパ節転移および肺転移に対する効果

1. リンパ節転移における効果

病理組織学的に単切除治療のみの対照群では、腫瘍移植後35日目に5匹中3匹(60%)に腋窩リンパ節転移がみられた。治療群では、CDDP術後投与群で5匹中1匹(20%)にリンパ節転移を認めたが、他の治療群ではリンパ節転移は認めなかった。

2. 肺転移に対する効果

肉眼的な肺転移判定結果を表7に示す。5-FU, CDDP, 放射線照射の各々の単独治療群で転移が高度であった。5-FU + CDDP併用術前投与群および5-FU + CDDP + 放射線併用術前治療群では肺転移を認めなかった(表7)。病理組織学的検討は図6に示した典型像にしたがって分類し検討した。5-FU, CDDP, 放射線照射の各々の単独治療群では肺転移が高度であった。また、5-FU + CDDP術前投与群、5-FU + CDDP + 放射線併用術前治療群では、肺やリンパ節への転移はみられず、5-FU + CDDP + 放射線併用術後治療群では肺転移を一匹のみに認めた(表8)。

考 察

進行非小細胞肺癌の予後は不良であり、N2肺癌の術後5年生存率は15～29%である⁹⁾。これら進行肺癌症例では、術前から存在する潜在的なリンパ節転移や血行性遠隔転移^{3)~5)}の有無が予後を規定しているものと考えられる。教室では、N2肺癌症例に対して系統的なリンパ節郭清¹²⁾に加え、術後に補助療法を組み合わせた集学的治療を行い予後の向上を図ってきた。しかし、進行N2肺癌に対する治療成績はいまだ充分なものとは言えない。近年、N2肺癌の治療成績を向上させる目的でITが臨床的に試行されるようになった⁹⁾。ITの目的は術前に化学療法や放射線療法を施行することで、進行癌のステージダウンを図り、切除率、完全切除率を上げることにある⁹⁾¹⁰⁾。さらに、術前から存在する顕微鏡レベルでの遠隔転移の休止化及びその早期治療や脈管の荒廃を介する転移の予防、術中操作による癌

細胞の血中散布や胸腔内播種の抑制も期待できる。また、術前に行う根治は、手術で血管が破壊される前に抗癌剤を投与するため、抗癌剤の腫瘍への到達性が高く、術後の免疫能の低下¹¹⁾や全身状態を考慮すると術前のほうがより安全に抗癌剤の大量投与が可能であるからである。さらに、投与した化学療法の抗腫瘍効果から、薬剤の感受性の推測が可能なることも術前に施行する利点である。しかし、肺癌に対するITについては、至適プロトコルが確立されていないなど課題が多い。そこで、本研究ではまず、マウスを用いたITモデルを作成し、ITの効果に関する基礎的検討を行なった。

マウス手術モデルは、Fisherら¹²⁾の報告に準じて腫瘍の切除が容易な鼠径部に腫瘍を接種する方法で行なった。本研究で用いたM109細胞は、肺癌の血行性転移モデルおよびリンパ節転移モデル¹³⁾として使用されている。Roseらは⁹⁾、マウスの鼠径部にM109細胞を接種した場合、21日目には全例に肺転移が形成されると報告した。本研究の実験1では、マウスの右鼠径部にM109細胞を接種し、接種後の腫瘍の切除日を3日目、7日目と10日目に設定し、移植後35日目に腋窩リンパ節転移および肺転移の有無を組織学的に検討した。その結果、10日目切除群では、7匹中すべてに肺転移を認めた。死亡例では肺転移が多数認められており、組織学的に鬱血が著明に認められたことから、肺転移による呼吸不全が死因と考えられた。これらの結果から、M109細胞接種マウスが進行肺癌の血行性転移およびリンパ行性転移モデルとなりうる事が確認された。加えて、M109細胞接種後10日目には遠隔転移が存在していることが明らかとなり、ITの有用性を検討するモデルとした。

実験2では、手術と組み合わせる補助療法の投与量決定のため、5-FU, CDDPおよび放射線照射各々単独のM109細胞に対する抗腫瘍効果について検討した。各種単独投与では、T/Cと体重増加率の検討から3日間の連続投与量として、5-FUでは1日、10mg/kg、CDDPでは1日2mg/kg¹⁴⁾。放射線照射では1日0.86Gyが用量の上限と考えられた^{15)~17)}。Rose¹⁸⁾は、マウスにおいては5-FU 50-100 mg/kg、CDDP群 10-20 mg/kgの投与でM109細胞の遠隔転移をコントロールできると報告した。しかし、本研究のITモデルでは、手術療法と連続3日間の補助療法を併用するため、抗腫瘍効果が得られかつ耐術可能な投与量は、Rose¹⁸⁾の報告より少量が妥当と考えられた。また、手術に組み合わせる補助療法施行スケジュールでは、マウスの耐術能を考慮し、手術と補助療法の間隔を2日間とした¹⁹⁾。現在、5-FU, CDDPの併用効果は各種固形癌において臨床的、実験的²⁰⁾にもすでに十分な評価を得ている。肺癌においてもTaylorら¹⁰⁾は病期ⅢBの進行肺癌に対して5-FU, CDDPの併用投与を行ない、両薬剤の併用効果が得られたと報告している。M109細胞を使用した本研究でも、5-FUとCDDPの併用は各々単独投与時より少量で抗腫瘍効果が認められ、かつ体重増加率には大きな影響を及ぼされなかった。一方、進行肺癌においては放射線療法の有効性も指摘されており、Dillimanら²¹⁾は進行肺癌に対する化学療法と放射線療法の併用の有用性を報告している。本研究の検討でも、M109細胞に対して0.86 Gyの放射線単独照射により腫瘍の縮小効果が得られており、体重の推移に及ぼす結果から考慮しても、化学療法と放射線照射の併用は望ましい治療であると考えられた。本研究のITモデルでは、体重推移および耐術能の検討から化学放射線療法に用いる量として5-FU, CDDPの投与量と放射線照射量はそれぞれの単独治療群の1/2

量で行なうこととした。

臨床的には、ITにより高い奏功率、切除率、完全切除率が得られ²⁹⁾、生存率の向上がみられたとする報告例が散見される。Martiniら²⁹⁾、Burkesら²⁹⁾、Kirnら²⁹⁾は化学療法のみITを行った。これらの治療成績は概ね病期ⅢAで3生率が26～28%と対象例と比べて予後は良好であった。また、化学療法と術前放射線療法の併用したBonamiら²⁹⁾、Mathisenら²⁷⁾の報告、化学療法と術後放射線療法を併用したITを行なったPujolら²⁹⁾や、Sugarbakerら²⁹⁾らの報告では化学療法と放射線療法の併用はITの効果の増強が得られることが明らかになった。このことは、より進行した病期ⅢB期例に対する化学療法と放射線療法を併用したITの試みにつながった。Macchiariniら³⁰⁾、Ruschら³¹⁾は、病期ⅢB例に対して化学療法と放射線療法を併用したITを行いそれぞれ3生率23%³⁰⁾、2生率39%³¹⁾と短い観察期間であるが従来の成績に比べ良好な結果を報告している。一方、Shepherd²⁹⁾は15のIT報告例の集計、検討を行っている。それによれば、切除率の向上と比較的良好な予後がみられたが、患者が選択された群であり今後無作為比較試験で有効性を確認できるまではITは試験的治療とみなすべきであるとしている。

これに対して中間成績ではあるがITに関する無作為比較試験の成績が報告されている^{32)~35)}。いずれも、良好な結果を示しているが、現段階ではまだ症例数も少なくより大きな母集団を用いた無作為比較試験が必要と思われる。現段階では、ITは施行時期、施行期間、至適プロトコルやその副作用³⁶⁾も含め、多くの課題を有していると考えられる。

本研究では、臨床研究が先行している観のあるITの有用性を基礎的に検討するためにITモデルを作成し、耐容量の5-FU、CDDP、放射線照射単独治療群、および5-FU + CDDP、5-FU + CDDP + 放射線照射の二つの併用治療群で、それぞれ、術前 (IT群)、術後 (AT群) 治療別に生命予後と遠隔転移に及ぼす影響を検討した。その結果、5-FU + CDDP + 放射線併用術前治療群の耐術例では長期生存例がみられたが、生存率に有意差は得られなかった。これは、体重の推移の検討で5-FU + CDDP + 放射線併用術前治療群で治療後顕著な体重減少例がみられ、これらのマウスが早期に死亡したためと考えられた。しかし、一部に長期生存例を認め、さらに長期の観察期間の設定では有意差が得られた可能性がある。また、リンパ節転移、肺転移における検討では、5-FU + CDDP併用術前投与群および5-FU + CDDP + 放射線併用術前治療群では他の治療群に比して、肺への遠隔転移が阻止される傾向を認めた。特に、5-FU + CDDP + 放射線併用術前治療群では、組織学的にも肺転移は1匹も認めず、5-FU、CDDP、放射線照射の併用術前治療による遠隔転移抑制の効果が確認できた。近年、Folkmannら³⁷⁾、Holmgrenら³⁸⁾、O'Reillyら³⁹⁾によれば、癌そのものが産生している血管新生抑制因子、つまり癌転移抑制因子が、腫瘍の遠隔転移をおさえ、いわゆる休止期の状況を作りだすことが指摘されている。したがって、腫瘍切除前に補助療法を行なうITにおいても、効果的な化学療法、放射線照射法が確立されれば、腫瘍の遠隔転移をあらかじめ阻止する有効な治療法となるものと考えられる。

結 論

1. マウス肺癌由来継細胞M109細胞を 2×10^5 個をマウス右巣径部に移植後し、3日、7日、10日目に腫瘍を切除した。

10日目に切除した群では、接種後35日目に腋窩リンパ節転移と肺転移を7匹全例に認めた。

2. 5-FU、CDDP、放射線照射の各々単独の抗腫瘍効果およびマウス体重の推移より、併用治療群での薬剤投与量および放射線照射量を決定した。5-FU 5mg/kg、CDDP 1mg/kg、放射線照射は0.43 Gyとした。

3. ITの予後の評価に関する実験結果では、生存率では各治療群と対照群との間に有意差は認められなかったが、5-FU + CDDP + 放射線併用術前治療群で長期生存例がみられた。

4. ITの肺及びリンパ節転移に関する検討では、5-FU + CDDP併用術前投与群および5-FU + CDDP + 放射線併用術前治療群で肉眼的にも組織学的にも転移抑制がみられた。

5. ITの耐術例には長期生存例がみられ、肺及びリンパ節転移の抑制効果が確認された。

以上の結果から、効果的な化学療法、放射線照射方法が確立されれば、ITは有効な治療法と考えられた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、終始、御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師渡辺洋宇教授に深甚なる謝意を表します。また、終始直接御指導、御助言を頂きました、金沢大学医学部第一外科学講座大村健二講師、小田誠助手に深く感謝いたします。さらに、病理学的検討に御教示頂いた医学部附属病院病理部湊宏博士に心から感謝致します。最後に本研究の遂行の御協力いただいた金沢大学医学部第一外科学講座教室員各位に厚くお礼を申し上げます。

なお、本論文の要旨は第12回日本呼吸器外科学会総会(1995年5月、高松)において発表した。

文 献

- 1) Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Watanabe S, Tatzawa Y, Iwa T, Suzuki M, Takashima T. Aggressive surgical intervention in N2 Non-small cell cancer of the lung. *Ann Thorac Surg* 51: 253-261, 1991
- 2) Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Tatzawa S, Watanabe S, Yoshida M, Iwa T. Improved survival in left N2 lung cancer after more extensive operative procedure. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 39: 89-94, 1991
- 3) Nonomura A, Mizukami Y, Shimizu J, Oda M, Murakami S, Watanabe Y, Kobayashi T, Kamimura R, Takashima T, Kitagawa M. Clinicopathological study of primary malignant tumors of the lung: Analysis of 993 tumors resected at the Kanazawa University between 1979-1993. *J Surg Oncol* 58: 5-11, 1995
- 4) Matthews MJ, Kanhouwa S, Pickren J, Robinette D. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. *Cancer Chemother Rep Part 3* 4: 63-67, 1973
- 5) Cote RJ, Beattie EJ, Chaiwun B, Shi SR, Harvey J, Chen SC, Sherrod AE, Groshen S, Taylor CR. Detection of occult bone marrow micrometastases in patients with operable lung carcinoma. *Ann Surg* 222: 415-452, 1995
- 6) 渡辺洋宇. Induction Therapy. *総合臨床* 44: 1967-1971, 1995
- 7) Marks TA, Woodman RJ, Geran RI, Billups LH, Madison RM. Characterization and responsiveness of the madison 109 lung carcinoma to various antitumor agents. *Cancer Treat Rep* 61: 1459-1470, 1977

- 8) Rose WC, Reed III FC, Siminoff P, Bradner WT. Immunotherapy of madison 109 carcinoma and other murine tumors using Lentinan. *Cancer Res* 36: 1368-1373, 1984
- 9) 日本肺癌学会編. 肺癌取り扱い規約, 改訂第4版, 23-30頁, 金原出版, 東京, 1995
- 10) Taylor SG, Trybula M, Bonami PD, Faber LP, Lee MS, Reddy S, Maffey SC, Mathisen DJ, Jensik RJ, Kittle CF. Simultaneous cisplatin fluorouracil infusion and radiation followed by surgical resection in regionally localized stage III, non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 43: 87-91, 1987
- 11) Walton B. Effects of anesthesia and surgery on immune status. *Br J Anaesth* 51: 37-43, 1979
- 12) Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 43: 1488-1492, 1983
- 13) Tsuruo T, Naganuma K, Yamamori T, Kawabata H, Ohhara T, Iida H, Taukagoshi S, Sakurai Y. Spontaneous metastasis of highly metastatic variants of mouse tumor and the effect of drugs on the metastasis. *Gann* 75: 557-563, 1984
- 14) 近藤達平, 今泉宗久, 田口鉄男, 西出 健, 染谷勝巳, 久保武士, 北野司久. ノードマウスを用いた制癌剤感受性試験の効果判定基準に関する研究. *癌と化学療法* 14: 680-686, 1987
- 15) Waldow SM, Lustig RA, Marlow ER, Nunno MP, Holst RJ, Wallner PE. Effect of Fluosol-DA 20% and oxygen on response of C57BL/6 mice to whole-body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 665-668, 1990
- 16) Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, Fischer H, Bornhof C, Schrott M. Radiotherapy without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 687-691, 1990.
- 17) Gridley DS, Andres ML, Garner C, Mao XW, Slater JM. Evaluation of TNF- α effect on radiation efficiency in a human lung adenocarcinoma model. *Oncol Res* 12: 485-495, 1996
- 18) Rose WC. Evaluation of madison 109 lung carcinoma as a model for screening antitumor drugs. *Cancer Treat Rep* 65: 299-312, 1981
- 19) Mulder JH, Ruitter JD, Edelstein MB, Gerritsen TFC, Putten LM. Model studies in adjuvant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 67: 45-50, 1983
- 20) Pratesi G, Gianni L, Manzotti C, Zunino F. Sequence dependence of the antitumor and toxic effects of 5-fluorouracil and cis-diamminedichloroplatinum combination on primary colon tumors in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 21: 237-240, 1988
- 21) Dilliman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, Carey RW, Frei EF 3d, Green MR. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 323: 940-945, 1990
- 22) Martini N, Kris MG, Gralla RJ, Bains MS, McCormack PM, Kaiser LR, Burt ME, Zaman MB. The effect of preoperative chemotherapy on the resectability of non-small-cell carcinoma with mediastinal lymph node metastases (N2M0). *Ann Thorac Surg* 45: 370-379, 1988
- 23) Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, Gralla RJ, Bains MS, Burt ME, Heelan R, McCormack PM, Pisters KMW, Rigas JR, Rusch VW, Ginsberg RJ. Preoperative chemotherapy for stage III A (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 55: 1365-1374, 1993
- 24) Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepherd FA, Blackstein ME, Goldberg ME, Waters PF, Patterson GA, Todd T, Pearson FG, Cooper JD, Jones D, Lockwood G. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage III unresectable non-small-cell lung cancer: Result of the Tronto phase II trial. *J Clin Oncol* 10: 580-586, 1992
- 25) Kim DH, Lynch TJ, Mentzer SJ, Lee TH, Strauss GM, Elias AD, Skarin AT, Sugarbaker DJ. Multimodality therapy of patients with stage III A, N2, non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 696-702, 1993
- 26) Bonami P, Faber LP. Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small-cell lung cancer: The Rush University experience. *Lung Cancer* 9: 383-390, 1993
- 27) Mathisen DJ, Wain JC, Wright C, Choi N, Carey R, Hilgenberg A, Grossbard M, Lynch T, Grillo H. Assessment preoperative accelerated radiotherapy and chemotherapy in stage III A (N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 123-133, 1996
- 28) Pujol JL, Hayot M, Rouanet P, Chevalier TL, Miche FB. Long-term results of neo-adjuvant ifosfamid, cisplatin, and etoposide combination in locally advanced non-small cell lung cancer. *Chest* 106: 1451-1455, 1994
- 29) Sugarbaker DJ, Herndon J, Kohman LJ, Krasana MJ, Green MR, the Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. Results of cancer and leukemia group B protocol 8935: a multiinstitutional phase II trimodality trial for stage III A (N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109: 473-485, 1995
- 30) Macchiarini P, Chapelier AR, Monnet I, Vannetzel JM, Rebeschong JL, Cerrina J, Parquin F, Ladurie FLR, Lenot B, Dartevelle PG. Extended operations after induction therapy for stage III b (T4) non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 57: 966-973, 1994
- 31) Rusch VW, Albain K, Crowley JJ, Rice TW, Lonchyna V, McKenna R, Stelzer K, Livingston RB, the Southwest Oncology Group. Neoadjuvant therapy: a novel and effective treatment for stage III b non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 58: 290-295, 1994
- 32) Shepherd FA. Induction chemotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 55: 1585-1592, 1993
- 33) Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann Thorac Surg* 53: 992-998, 1992
- 34) Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate JL, Li S, Roig J, Olazabal A, Canela M, Ariza A, Skacel Z, Prat JM, Abad A. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330: 153-158, 1994
- 35) Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB, Lee JS, Dhingra H, Caro LD, Chasen MC, McGavran M, Atkinson

- EN, Hong WK. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III A non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86: 673-680, 1994
- 36) Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ, Keller SM. Postoperative complication after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 55: 986-989, 1993
- 37) Folkmann J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1: 27-31, 1995
- 38) Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med* 1: 149-153, 1995
- 39) O'Reilly MS, Holmgren L, Folkman J. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumor in mice. *Nat Med* 2: 689-692, 1996

Fundamental Study of Preoperative Chemoradiotherapy for Advanced Lung Cancer Toru Watanabe, Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — *J. Jusen Med Soc.*, **107**, 372 — 381 (1998)

Key words lung cancer, induction therapy, madison 109 lung carcinoma

Abstract

The prognosis of patients with advanced lung cancers is considered extremely low because most cases are unresectable or have a low resectability rate due to distant hematogenous metastases. Therefore, adjuvant chemotherapy, especially preoperative chemotherapy and radiotherapy (Induction therapy) are important therapeutic strategies to improve the resectability and survival rate of these patients. Madison 109 (M109) lung carcinomas, a type of lung tumor prone to hematogenous and lymphogenous metastases, were used in this study to identify a standard protocol for the treatment of advanced lung cancers. We inoculated 2×10^5 M109 lung cancer cells into mice footpads, and 10 days later the effects of a variety of pre- and post-operative combined chemotherapy and radiotherapy regimens on the rate of survival and distant metastasis of the tumors were investigated. We obtained the following data. There was no significant difference in survival rate among the groups treated with or without pre- and post-operative combined chemotherapy and radiotherapy. However, some cases survived longer by pre-operative combined treatment of 5 mg/kg 5-FU, 1 mg/kg CDDP and 0.43 Gy of radiation. Distant lung and lymph node metastases were significantly suppressed by pre-operative combined treatment with 5-FU and CDDP with or without radiotherapy. The results indicate that induction therapy, especially combinational use of chemoradiotherapy, may possess therapeutic potential for the adjuvant treatment of advanced lung cancers.