

無症候性脳転移を有する非小細胞肺癌に対する 化学療法の有効性の検討

平野 聡¹・竹田雄一郎¹・泉 信有¹・
小林信之¹・工藤宏一郎^{1,2}

要旨—— **目的.** 従来、脳転移に対する化学療法は治療効果が乏しく、放射線療法や手術療法が標準治療とされてきた。一方、MRIによる微小脳転移の発見の増加や新規抗癌剤の開発に伴い、脳転移症例に対する化学療法の有効性が期待される。今回我々は、無症候性脳転移を有する非小細胞肺癌に対する化学療法の治療効果を評価した。**方法.** 1998年4月から2004年12月までに当院で初回化学療法として2コース以上の治療を受け、全身、および脳病変の治療効果判定が可能であった無症候性脳転移を有する非小細胞肺癌症例19例を対象として、化学療法単独による脳転移巣、全身病変に対する効果について検討した。また、予後、最終死因についても解析した。**結果.** 脳病変を除く全身での効果判定ではPR3例、SD11例、PD5例であった。脳病変については改善2例、不変14例、悪化3例であった。治療中に脳転移による症状が出現したものはなかった。最終死因が脳転移によると考えられるものは3例で、いずれも癌性髄膜炎を伴っていた。生存期間中央値は10ヶ月であった。**結論.** 無症候性脳転移を有する非小細胞肺癌症例においては全身化学療法が脳局所にも一定の効果を有すると考えられ、初回の治療として化学療法が第一選択となる可能性が示唆された。(肺癌. 2006;46:111-116)

索引用語—— 非小細胞肺癌, 無症候性脳転移, 化学療法, 癌性髄膜炎

Efficacy of Chemotherapy in Patients With Asymptomatic Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer

Satoshi Hirano¹; Yuichiro Takeda¹; Shinyu Izumi¹;
Nobuyuki Kobayashi¹; Koichiro Kudo^{1,2}

ABSTRACT—— **Objective.** In the past, anti-neoplastic agents were thought to be ineffective for metastatic brain tumor because of the blood-brain barrier, therefore radiotherapy or surgery should be the first treatment of choice for brain metastases. Because magnetic resonance imaging (MRI) become commonly used in Japan, small brain metastases are detected frequently. Moreover, some newly developed anti-neoplastic agents are expected to be effective for brain metastases. The aim of this study was to evaluate the efficacy of recent chemotherapy regimens in patients with asymptomatic small brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). **Patients and method.** Between December 1998 and December 2004, 19 patients with asymptomatic small brain metastases from NSCLC received two or more cycles of chemotherapy in the International Medical Center of Japan Hospital. They were also assessable for extra-cranial and intracranial responses. The evaluation for intracranial responses was performed independently from the evaluation for extra-cranial responses after two cycles of chemotherapy. Survival and the causes of deaths were

国立国際医療センター¹呼吸器科, ²国際疾病センター。
別刷請求先: 平野 聡, 国立国際医療センター呼吸器科, 東京都
新宿区戸山 1-21-1 (e-mail: shirano@imcj.hosp.go.jp)。

¹Department of Respiratory Medicine, ²Disease Control and Prevention Center, International Medical Center of Japan Hospital, Japan.

Reprints: Satoshi Hirano, Department of Respiratory Medicine, International Medical Center of Japan Hospital, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan (e-mail: shirano@imcj.hosp.go.jp).

Received October 10, 2005; accepted January 5, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

also examined. **Results.** Concerning the evaluation of intracranial responses, 2 of 19 patients had improvement. Fourteen patients had no change. As to the evaluation for extra-cranial responses, 3 patients achieved partial response and 11 had stable disease. During chemotherapy, no patient showed any neurological symptoms. Three patients finally died from meningeal carcinomatosis. Median survival was 10 months. **Conclusion.** There is the probability that recent chemotherapy has a certain effect on brain metastases and it may be useful for the first treatment in patients with NSCLC who have asymptomatic small brain metastases. (*JJLC*. 2006;46:111-116)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Asymptomatic brain metastasis, Chemotherapy, Meningeal carcinomatosis

緒言

従来、転移性脳腫瘍に対しては血液—脳関門 (blood-brain barrier: BBB) のため、化学療法の効果が期待できず、病変数が少ない場合は外科療法が、多発の場合には全脳照射が標準治療とされてきた。近年では γ ナイフや定位照射 (stereotactic radiosurgery: SRS) による局所放射線療法が行われるようになり、これらや手術と全脳照射を行う方法が予後の改善に貢献していると報告されている。^{1,2} しかしながら、全脳照射可能なのは1度のみであることや、効果持続期間が短いことより、^{1,2} 施行時期には慎重を要する。このことは転移性脳腫瘍の原発巣として最も割合の高い肺癌についても同様である。³

1990年代に入り、非小細胞肺癌に対して Vinorelbine (VNR), Gemcitabine (GEM), Irinotecan (CPT-11), Paclitaxel (PTX), Docetaxel (DTX) などの3世代抗癌剤が使用可能となり、これらの1剤とプラチナ系の薬剤を組み合わせた化学療法がIV期非小細胞肺癌に対する標準療法とされ、予後を改善している。^{4,6} 近年では脳転移巣において少なくとも部分的にはBBBが破壊されていると考えられており、^{1,2} これらの3世代抗癌剤による脳病変への効果が期待される。

また、従来、脳転移巣の検索に標準的に使用されていた Computed tomography (CT) は、検出力にまさる Magnetic Resonance Imaging (MRI) にその座を奪われ、これまでCTで検出できなかった無症候性の微小脳転移巣を早期に発見できるようになった。⁷ そのため、発見されたすべての脳病変が必ずしも即座に局所療法を用いての治療対象とならない可能性があると考えられる。一方、脳転移巣を治療した場合でも最終的な予後決定因子は原発巣の制御状態であるとの報告もある。^{8,9}

以上より、無症候性微小脳転移を有するIV期非小細胞肺癌に対しては、初期より、化学療法による全身の治療が有用である可能性が考えられる。しかしながら、これまでに脳転移を有する非小細胞肺癌に対して初回治療としての化学療法を行い、予後を評価したものは少なく、

その評価はCTで行われており、脳病変が正確に評価されていなかった可能性が高い。また、脳転移による症状の有無とは無関係に評価されている。¹⁰ 今回、我々は、無症候性微小脳転移を有する非小細胞肺癌に対する、初回治療としての化学療法の有効性を評価することを目的として、脳転移巣、全身病変に対する効果、予後、最終死因について検討した。

対象と方法

1999年12月から2004年12月までに国立国際医療センター呼吸器科で細胞診、あるいは組織診にて非小細胞肺癌と診断され、胸腹部造影CT、脳造影MRI、骨シンチグラフィ検査にて臨床病期IV期の診断となり、神経症状を認めず、初回の化学療法を2コース以上行われた54症例のうち、脳転移を有する19例を対象とした。治療効果判定は、化学療法2コース終了時に、脳病変と、脳以外の全身病変それぞれについて行った。脳以外の全身病変は Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) ¹¹ に準拠して行ったが、その際、頭蓋内と頭蓋外の病変を区別して評価するため、脳病変は測定可能病変から除外した。脳病変についてはRECISTを参考に判定基準を設定し、標的病変の20%以上の増大、非標的病変の明らかな増大、あるいは新出病変を認めたものを増悪 (Progression)、標的病変の30%以上の縮小、あるいはすべての非標的病変の消失を認めたものを改善 (Improvement)、それ以外を不変 (No change) とした。脳転移を有する症例 (脳転移群) 19例と、この期間に診断された脳転移を有さないIV期非小細胞肺癌で初回の化学療法を2コース以上行った症例 (非脳転移群) 35例につき、生存期間中央値、死因について比較検討した。さらに脳転移症例においては、脳病変と脳以外の全身病変についての無再発生存期間も評価した。生存分析は Kaplan-Meier 法により計算し、群間の比較はログランクテストにより行った。p値は0.05未満を統計学的に有意と判断した。

Table 1. Patients Characteristics

	Stage IV NSCLC with brain metastasis	Stage IV NSCLC without brain metastasis
Number of patients	19	35
Age: Median (Range)	61 (51-82)	64 (31-82)
Sex: Male	10 (52.6%)	20 (57.1%)
Female	9 (47.4%)	15 (42.9%)
Histology: Adenocarcinoma	16 (84.2%)	27 (77.1%)
Squamous cell	2 (10.5%)	8 (22.9%)
Undifferentiated carcinoma	1 (5.3%)	0 (0%)
PS (ECOG): 0	7 (36.8%)	12 (34.3%)
1	10 (52.6%)	20 (57.1%)
2	1 (5.3%)	2 (5.7%)
3	1 (5.3%)	1 (2.9%)
Metastatic lesion: Brain	19 (100%)	—
Bone	9 (47.4%)	10 (28.6%)
Lung	4 (21.1%)	28 (80%)
Liver	2 (10.5%)	1 (2.9%)
Adrenal gland	1 (5.3%)	6 (17.1%)
Skin	0 (0%)	1 (2.9%)
Number of metastatic organ: 1	5 (26.3%)	26 (74.2%)
2	12 (63.2%)	8 (22.9%)
3	2 (10.5%)	0 (0%)
4	0 (0%)	1 (2.9%)

Table 2. Chemotherapy Regimens

Regimen	Stage IV NSCLC with brain metastasis	Stage IV NSCLC without brain metastasis
CDDP + CPT-11	12 (63.1%)	21 (60%)
CBDCA + PTX	4 (21.0%)	8 (22.8%)
CDDP + GEM	1 (5.3%)	1 (2.9%)
GEM + DTX	1 (5.3%)	0 (0%)
CDDP + CPT-11/CBDCA + GEM	1 (5.3%)	0 (0%)
DTX	0 (0%)	2 (5.6%)
CDDP + DTX	0 (0%)	1 (2.9%)
CPT-11	0 (0%)	1 (2.9%)
CBDCA + GEM	0 (0%)	1 (2.9%)

CDDP, Cisplatin; CPT-11, Irinotecan; CBDCA, Carboplatin; PTX, Paclitaxel; GEM, Gemcitabine; DTX, Docetaxel.

結 果

患者背景は、年齢、性別ともに脳転移群と非脳転移群間において同等であった。組織型は両群において約80%で腺癌であった。ECOGのPerformance status (PS)についても両群でほぼ同様であった。脳転移群では脳以外の転移臓器として骨が47.4%と高率であった。一方、非脳転移群ではほとんど(80%)が肺内転移であった。また、転移臓器数では脳転移群において2臓器以上が非脳

転移群に比較して高率であった (Table 1)。

初回化学療法の内容については両群において同様に、Cisplatin (CDDP)+CPT-11が最も多く、ついでCarboplatin (CBDCA)+PTXが多かった (Table 2)。

また、脳転移群において、神経学的所見を伴っているものはなかった。脳転移巣の個数は単発の31.6%に比べ、多発が68.4%と多く、脳転移の最大の病変の長径は10 mm以下が68.4%で、20 mm以上は5.3%であった (Table 3)。

効果判定は頭蓋内病変と頭蓋外病変に分けて行った。頭蓋外病変は部分寛解 (PR) 例が脳転移群で 15.8% と非脳転移群の 31.4% に比較して低かった。頭蓋内病変については定義上、非脳転移群において改善例と不変例はなく、脳転移群において改善例は 10.5% で、不変例が 73.7% であった。一方、増悪例は脳転移群で 15.8%、非脳転移群で 8.6% であった (Table 4)。両群ともに化学療法施行中に脳転移の増悪に伴う緊急処置を要したものはなかった。

生存曲線を Figure 1 に示す。生存期間中央値 (MST) は脳転移群において 10 ヶ月、非脳転移群において 15 ヶ月であったがログランクテストでは有意差を認めなかった (Figure 1)。また、最終死因について検討した。脳転移そのものによる神経症状に伴う死亡は脳転移群で 18.8% であり、非脳転移群では 4.2% であった。一方、頭蓋外の肺癌病変によるものは脳転移群で 62.5% であり、非脳転移群では 91.6% であった。全治療経過中で癌性髄膜炎は脳転移群のみにみられ 31.5% であった。

さらに脳転移群について詳細に検討した。脳転移群における頭蓋内病変と頭蓋外病変について化学療法開始からの無再発生存期間について検討したところ、中央値は両者とも 5 ヶ月で差はなかった (Figure 2)。

頭蓋内病変と頭蓋外病変に対する化学療法の効果の関係を Table 5 に示す。頭蓋外病変が PR である場合には

頭蓋内病変への効果はすべて不変であり、増悪例はなかった。一方、頭蓋外病変への効果が PD でも頭蓋内病変が増悪であるものは 20% にとどまった。

考察

転移性脳腫瘍の予後は一般に悪く、全脳照射で治療された症例での予後は 3~6 ヶ月、手術と全脳照射で 6~10 ヶ月、放射線局所照射と全脳照射で 6~11 ヶ月と報告されているが、¹ 本研究において、脳転移症例における MST は初期より放射線治療を行わないにもかかわらず 10 ヶ月と脳転移巣の局所治療+全脳照射に匹敵するものであった。この原因の 1 つとして本研究での脳病変検索が MRI により行われており、病変が微小である段階で検出できていることが挙げられる。治療開始前の脳病変の大きさは 10 mm 以下のものが 68.4% と高い割合を占めており、20 mm 以上の症例はわずか 1 例であった。Yokoi らは、MRI は CT よりも脳転移の早期検出力で上回っており、発見時の転移巣の平均最大径は MRI 群 12.8±9.1、CT 群 20.3±7.0 mm と MRI 群が優れていたと報告している⁷ 点からも、当院での結果は妥当なものと考えられる。

予後改善の原因として、この他に、脳病変に対する化学療法の効果が考えられる。これまで、脳転移巣に対する化学療法は BBB により、水溶性の抗癌剤が病変部に到達できないことから限界があるとされてきた。しかしながら、脳転移巣において CT や MRI 検査に使用する造影剤が腫瘍を造影することを考えると、少なくとも部分的には BBB が破壊されていると考えられる。¹² また、実際に Bernardo らは VNR と GEM、CBDCA による化学療法を脳転移症例に行い、45% の症例において脳病変の改善があったと報告している。¹⁰ 本研究においては、治療開始時に脳転移があったにもかかわらず、導入化学療法を 2 コース終了するまでの期間に中枢神経症状が出現し、緊急でステロイド投与が必要になる、あるいは放射線照射が必要になる症例はなかった。また、脳転移に対する化学療法の効果について、改善例と不変例をあわせ

Table 3. Size and Number of Brain Metastases

Number of brain metastases	Number of patients
1	6 (31.6%)
2-3	5 (26.3%)
4	8 (42.1%)
Maximal size of brain metastases	Number of patients
-10 mm	13 (68.4%)
10-20 mm	5 (26.3%)
20 mm-	1 (5.3%)

Table 4. Response to Chemotherapy

Response	Stage IV NSCLC with brain metastasis	Stage IV NSCLC without brain metastasis
Extra-cranial: CR	0 (0%)	0 (0%)
PR	3 (15.8%)	11 (31.4%)
SD	11 (57.9%)	17 (48.6%)
PD	5 (26.3%)	7 (20%)
Intracranial: Improvement	2 (10.5%)	—
No change	14 (73.7%)	—
Progression	3 (15.8%)	3 (8.6%)

CR, Complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

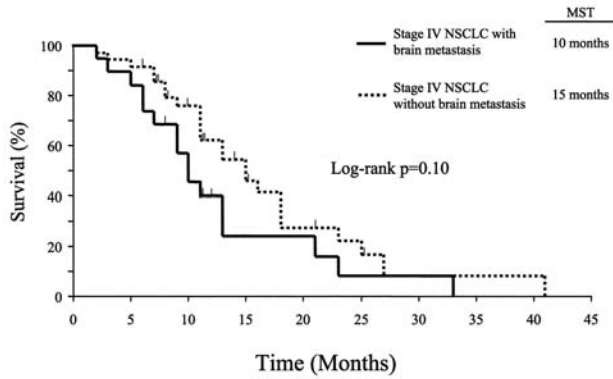


Figure 1. Overall survival curves of patients with clinical stage IV non-small cell lung cancer treated with chemotherapy. Solid and dotted lines indicate patients with and without brain metastasis, respectively. MST, median survival time.

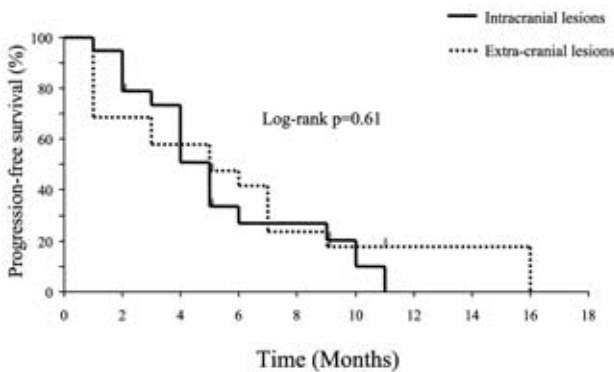


Figure 2. Progression-free survival about intracranial and extra-cranial lesions in patients with brain metastasis.

ると約 85% に達していた。脳病変についての無再発生存期間中央値も 5 ヶ月と脳病変以外の全身病変についてのものと差がなかった (Figure 2)。少なくとも治療開始後早期においては、化学療法は頭蓋内病変に対しても有効である可能性があると考えられた。

もう一つの重要な原因として、原発巣や全身の転移病変の制御状態の違いが考えられる。脳病変を選択的に治療する定位照射や γ ナイフ治療における予後因子として、原発巣や脳以外の転移病変の制御状態が報告されている。^{8,9} Jawahar らによると肺癌の脳転移の治療に γ ナイフ療法が有用であったが、MST について見ると、原発巣が制御されている群では 8 ヶ月であるのに対し、制御不良群では 3 ヶ月と予後不良であった。⁸ 今回調べた患者集団で原発巣や脳以外の転移病変の制御状態について検討したところ、脳転移群においては、転移臓器数が 1 カ所であるものはわずか 26.3% と、非脳転移群の

Table 5. Comparison between Extra-cranial and Intracranial Response

	Extra-cranial	Intracranial	
PR	3 (15.8%)	No change	3 (100%)
SD	11 (57.9%)	Improvement	2 (18%)
		No change	7 (64%)
		Progression	2 (18%)
PD	5 (26.3%)	No change	4 (80%)
		Progression	1 (20%)

PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

74.2% よりも少ないことが判明した。さらに、最終死因を調べてみると、脳転移による中枢神経障害によるものはわずか 18.8% であり、62.5% が呼吸不全や肝不全など、中枢神経系以外の臓器障害による癌死であった。また、化学療法終了後、脳転移巣の増大や神経症状の出現に対して放射線療法を必要としたのは 47.4% にとどまった。このように脳転移群においては、原発巣や脳以外の転移病変の制御状態が不良であるため、局所療法としての放射線療法のみでは不十分であり、原発巣や全身の転移病変への効果も期待できる化学療法が有用であると考えられる。

これまでに放射線療法に化学療法を加えることによって予後を改善することが報告されているが、^{12,13} 化学療法と放射線療法の施行時期に関して Robinet らは CDDP と VNR による化学療法に併用する全脳照射を早期に同時併用しても、化学療法終了時に逐次使用しても効果に差がなかったとしている。¹⁴

全身病変の制御が重要であること、定位照射や γ ナイフ治療を施行可能な施設はまだ限られており、治療開始までに数週間を要することが多いこと、全脳照射においては頭蓋骨照射による骨髄抑制でその後の抗癌剤の減量や投与時期の遅延が生じる可能性があること、化学療法に併用する放射線治療は施行時期により効果の差がないことを考えると、まずは、全身への治療効果を有する化学療法をできる限り早期から開始することが重要であると考えられる。そして、化学療法後、放射線による局所療法を追加することによりさらなる予後の改善が期待される。以上より、無症候性微小脳転移を有する非小細胞肺癌の導入治療としての化学療法は意義があると考えられた。

中枢神経障害による死亡例について検討してゆくと、さらに興味深い結果が得られた。単なる脳転移を有するのみでは、最終死因が中枢神経障害によるものではなく、中枢神経障害による死亡例は 3 例すべてに癌性髄膜炎を伴っていた。中枢神経系の転移にはいわゆる脳転移の他

に癌性髄膜炎がある。今回の死亡症例においては3例中1例で頭蓋骨転移と脊椎骨転移を、1例においては脳室に接する病変を伴っており、これらから髄腔内へ播種したと予測される。一般的にも癌性髄膜炎は脳転移症例の死因の重要な位置を占めていると考えられている。そのため転移巣の存在部位より癌性髄膜炎発症の高危険群を早期に察知し、放射線療法などの適切な治療を早期に行うことが脳転移症例の生存期間の延長に寄与するものと思われる。

診断技術の向上に伴い、今後、無症候性微小脳転移が、非小細胞肺癌症例においても増加することが予測される。我々の検討では無症候性微小脳転移を有する症例は脳転移を有さない症例に比較し、MSTで10ヶ月対15ヶ月($p=0.10$)と有意差はないが短い傾向にあり、さらなる予後改善のためには化学療法に組み合わせる放射線療法の最適な時期の解明が必要であると考えられる。

結 論

無症候性脳転移を有する非小細胞肺癌症例においては全身化学療法が脳局所にも一定の効果を有すると考えられ、初回の治療として化学療法が第一選択となる可能性が示唆された。

REFERENCES

1. Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol.* 2005;23:6207-6219.
2. Davey P. Brain metastases: treatment options to improve outcomes. *CNS Drugs.* 2002;16:325-338.
3. Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, et al. Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *J Neurosurg.* 2002;97:1276-1281.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98.
5. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, et al. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22:254-261.
6. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:4285-4291.
7. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest.* 1999; 115:714-719.
8. Jawahar A, Matthew RE, Minagar A, et al. Gamma knife surgery in the management of brain metastases from lung carcinoma: a retrospective analysis of survival, local tumor control, and freedom from new brain metastasis. *J Neurosurg.* 2004;100:842-847.
9. Niibe Y, Karasawa K, Nakamura O, et al. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors in patients with controlled primary lesions and no other distant metastases. *Anticancer Res.* 2003;23:4157-4160.
10. Bernardo G, Cuzzoni Q, Strada MR, et al. First-line chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, and carboplatin in the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Cancer Invest.* 2002;20:293-302.
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205-216.
12. Kim DY, Lee KW, Yun T, et al. Efficacy of platinum-based chemotherapy after cranial radiation in patients with brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Oncol Rep.* 2005;14:207-211.
13. Furuse K, Kamimori T, Kawahara M, et al. A pilot study of concurrent whole-brain radiotherapy and chemotherapy combined with cisplatin, vindesine and mitomycin in non-small-cell lung cancer with brain metastasis. *Br J Cancer.* 1997;75:614-618.
14. Robinet G, Thomas P, Breton JL, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol.* 2001;12:59-67.