

ORIGINAL ARTICLE

非小細胞肺癌の Oligometastases 10 例についての後方視的検討

國崎 守¹・榊原 純¹・菊池 創¹・北井秀典¹・水柿秀紀¹・朝比奈肇¹・菊地英毅¹・品川尚文¹・西村正治¹

A Clinical Analysis of 10 Cases with Oligometastases of Non-small Cell Carcinoma

Mamoru Kunisaki¹; Jun Sakakibara¹; Hajime Kikuchi¹; Hidenori Kitai¹; Hidenori Mizugaki¹; Hajime Asahina¹; Eiki Kikuchi¹; Naofumi Shinagawa¹; Masaharu Nishimura¹

¹First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** A small proportion of metastases are oligometastases, so a clear definition has yet to be established. Local consolidative therapy might be effective for patients with oligometastases; however, treatment analyses are insufficient. We reviewed the clinical outcomes of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with oligometastases in our institution. **Methods.** We conducted a retrospective analysis of data for 10 patients with oligometastases among 525 patients who were diagnosed with stage IV NSCLC from April 2003 to September 2017. **Results.** The patient characteristics were as follows: male/female, 7/3; age, 38-72 years (median 65 years); histology, adenocarcinoma/NSCLC/large cell carcinoma/giant cell carcinoma = 6/2/1/1; gene mutations, EGFR/ALK/negative = 1/1/8; TNM classification (7th edition), T1/T2/T3 at 4/4/2; metastatic organ, brain/small intestine/adrenal gland/bone/liver/axillary lymph node at 4/2/1/1/1/1; number of metastases, 1/2/3 at 9/0/1; and performance status, 0/1/2 at 9/1/0. The following local treatments were performed in 8 patients: surgery/radiotherapy of the primary tumor and metastases/surgery and radiotherapy of metastases/radiotherapy of metastases in 4/1/1/2. Chemotherapy was performed for 8 patients. The median survival time (MST) was 35.7 months (9-55 months) for all 10 patients, 24.1 months (9-36 months) for those who were gene-mutation-negative, and 35 and 55 months for those who were EGFR- and ALK-positive, respectively. **Conclusion.** In our patients with oligometastases, local treatments for the primary tumor or metastases were performed in many cases, and the prognosis was relatively good.

(JLCC. 2018;58:959-963)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Oligometastases, Local treatment, Prognosis

Corresponding author: Jun Sakakibara.

Received May 17, 2018; accepted October 2, 2018.

要旨 — **目的.** Oligometastases は遠隔転移が少ないことを指すが、明確な定義は定まっていない。今回、当院における非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者における Oligometastases 症例の臨床因子学的背景、治療、予後などについて解析した。**対象と方法.** 2003 年 4 月から 2017 年 9 月に IV 期 NSCLC と診断した 525 例中、Oligometastases 10 例を後方視的に検討した。**結果.** 年齢は 38~72 歳 (中央値 65 歳)、男性/女性: 7/3 例、遺伝子変異は、EGFR 陽性/ALK 陽性/陰性: 1/1/8 例、転移臓器は、脳/小腸/副腎/骨/肝/腋窩リンパ節: 4/2/1/1/1/1 例であっ

た。局所治療は 8 例に施行され、原発と転移の手術/原発と転移の放射線治療/転移のみの手術と放射線治療/転移のみの放射線治療: 4/1/1/2 例であった。化学療法施行例は 8 例であった。10 例全体の生存期間中央値は 35.7 ヶ月、遺伝子変異陰性例では 24.1 ヶ月、EGFR 陽性、ALK 陽性ではそれぞれ 35 ヶ月、55 ヶ月であった。**結論.** 当院の症例では原発または転移の局所治療が多く施行され、比較的予後は良好であった。

索引用語 — 非小細胞肺癌, Oligometastases, 局所治療, 予後

¹北海道大学病院内科 I.
論文責任者: 榊原 純

受付日: 2018 年 5 月 17 日, 採択日: 2018 年 10 月 2 日.

はじめに

Hellman, Weichselbaum により、転移巣や転移場所に限られた Oligometastases の概念が提唱されているが、詳細な定義は統一されていない。¹ Oligometastases に関する文献において、リンパ節転移を認めないこと、転移臓器数が限局していること、転移個数が少数であることなどが比較的予後が良好であったとされるが、このような症例の治療経過、予後についてまとまった報告は少ない。^{2,3}

このため今回我々は、非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) 患者の Oligometastases 症例 10 例について後方視的に検討した。

対象と方法

2003 年 4 月から 2017 年 9 月の間に当科で IV 期 NSCLC と診断した 525 例中、Oligometastases を呈した 10 例について、臨床病理学的背景、治療、予後について後方視的に検討した。Oligometastases の定義は、既報をもとにして「初回診断時、TNM 分類第 7 版における T1~T3, N0, 単一臓器の転移かつ転移個数 5 個以下」とした。²

結果

Table 1 に患者背景を示した。10 例中 7 例が男性、3 例が女性であり、診断時の年齢は 38~72 歳 (年齢中央値 65 歳) であった。診断時の Performance Status (ECOG PS) は、0/1/2 が 9/1/0 例であった。組織型は腺癌 6 例、NSCLC 2 例、大細胞癌 1 例、巨細胞癌 1 例であった。遺伝子変異は陰性 8 例、EGFR 陽性 1 例、ALK 陽性 1 例であった。TNM 分類 (第 7 版) は、T1/T2/T3: 4/4/2 例、N0: 10 例、転移臓器は、脳/小腸/副腎/骨/肝/腋窩リンパ節: 4/2/1/1/1/1 例、転移個数は、1/2/3 個: 9/0/1 例であった。転移部位の診断には、可能な限りの組織採取や画像診断を行った。転移巣の手術を施行した 5 例中 1 例は脳転移定位照射後の脳壊死の手術検体のため壊死が強く、病理学的な確定診断は得られなかったが、残り 4 例 (脳 2 例、小腸 2 例) は組織学的に肺癌転移病変と診断された。残りの 5 例 (脳 2 例、副腎 1 例、骨 1 例、肝 1 例) は画像診断で転移と考えて矛盾しない所見であった。

Table 2 に治療内容を示した。原発または転移に対し手術を施行したのは 5 例であり、そのうち原発と小腸転移が 2 例、原発と脳転移が 1 例、原発と腋窩リンパ節転移が 1 例、脳転移のみが 1 例であった。原発または転移に対し放射線治療を施行したのは 5 例であり、原発と脳転移が 1 例、脳転移のみが 3 例、骨転移のみが 1 例であ

た。化学療法を施行したのは 8 例であり、初回化学療法のレジメンは cisplatin + pemetrexed が 3 例、carboplatin + paclitaxel が 2 例、carboplatin + paclitaxel + bevacizumab が 1 例、Crizotinib が 1 例、Gefitinib が 1 例であった。

Table 3 に各症例ごとの患者背景、治療内容、生存期間についてまとめた。10 例中 8 例で原発または転移に対し手術または放射線治療の局所治療が施行されていた。局所治療が施行されなかった 2 例については化学療法が施行されていた。症例 2~4 は生存中であり、症例 8 は 9 ヶ月時点で転院となった。

10 例全体の生存期間中央値 (MST) は 35.7 ヶ月であった (Figure 1a)。遺伝子変異陰性例の MST は 24.1 ヶ月 (Figure 1b)、EGFR 陽性例で 35 ヶ月、ALK 陽性例で 55 ヶ月であった。

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	N	Percent
Sex		
Male	7	70%
Female	3	30%
Median age, years (range)	65 (38-72)	
ECOG PS		
0	9	90%
1	1	10%
2	0	0%
Histology		
Adenocarcinoma	6	60%
NSCLC	2	20%
Large cell carcinoma	1	10%
Giant cell carcinoma	1	10%
Gene mutation		
Negative	8	80%
EGFR	1	10%
ALK	1	10%
T category-7th TNM edition		
T1	4	40%
T2	4	40%
T3	2	20%
N category		
N0	10	100%
Metastases location		
Brain	4	40%
Small intestine	2	20%
Adrenal gland	1	10%
Bone	1	10%
Liver	1	10%
Axillary lymph node	1	10%
Number of metastases		
1	9	90%
2	0	0%
3	1	10%

考 察

1995年にHellmanとWeichselbaumにより、転移場所、個数が限局したOligometastasesの概念が提唱された。この概念には、遠隔転移があっても手術や放射線治療などの局所治療により治癒や長期予後が望める可能性があることが背景としてあり、Oligometastases症例に対して局所治療を行った後方視的な報告は多く認められる。²⁴しかし前向き臨床試験は報告が限られており、⁵その中で2016年にIV期非小細胞肺癌で初回治療後に3個以下の遠隔転移があった症例を対象に追加の局所治療の有用性を検討した第II相臨床試験の結果が発表された。⁶その結果、局所治療群は局所治療を行わなかった群と比較して無増悪生存期間(PFS)が11.9ヵ月と3.2ヵ月

で明らかに延長を認めた。今回の検討においても10例中8例の症例で原発または転移に対し局所治療が施行され、全症例のMSTが35.7ヵ月、遺伝子変異陰性例でも24.1ヵ月と比較的予後良好であった。さらに10例中4例が脳転移症例で、脳転移の性質上放射線治療により局所コントロールが得られたことが予後の延長に寄与した可能性が考えられた。以上より、Oligometastases症例には積極的な局所治療が有望な治療選択肢となる可能性が示唆された。

本研究の患者背景において組織型は腺癌、転移巣は脳転移が多い傾向にあった。5個以下の遠隔転移のあるOligometastases 186人の患者背景において非扁平上皮癌の割合が多く転移巣は脳、副腎が多いことが報告されている。⁷またリンパ節転移のないOligometastases 18人の日本人肺癌症例においても、組織型は腺癌が多く転移部位は脳が多いことが報告されており、既報と本論文の患者背景とは類似していた。またEGFR遺伝子変異陽性症例の割合については、上記の日本人の報告においては13人中6人(46%)でEGFR遺伝子変異陽性で、通常の進行期肺腺癌におけるEGFR遺伝子変異陽性率と同様であることが示されている。⁸今回の検討においてEGFR遺伝子変異陽性、ALK融合遺伝子変異陽性は6例の腺癌症例中それぞれ1例ずつ認めたが、症例数が少ないため今後の症例集積が必要と考えられた。

Oligometastasesの予後予測因子は様々な報告があるが、統一した見解には乏しい。リンパ節転移については、5個以下の転移をもつOligometastasesの予後やPFSを解析したシステマティックレビューにおいて、多変量解析でN0またはN0/N1は有意に予後予測因子となることが報告されている。⁹さらに別のメタ解析においてもN0が予後良好であったと報告されている。²また転移臓

Table 2. Treatment of Patients

	N = 10
Surgery	5 (50%)
Primary/Small intestine	2
Primary/Brain	1
Primary/Axillary lymph node	1
Brain	1
Radiotherapy	5 (50%)
Primary/Brain	1
Brain	3
Bone	1
Chemotherapy	8 (80%)
Cisplatin + pemetrexed	3
Carboplatin + paclitaxel	2
Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab	1
Crizotinib	1
Gefitinib	1

Table 3. Summary of the Treatment and Overall Survival in the 10 Patients

N	Sex/Age	Histology	Mutation	T-stage	Metastases location	Surgery	Radiotherapy	Chemotherapy	OS
1	M/65	Ad		T1b	BRA	P/BRA	BRA	CDDP + PEM	24
2	F/55	Giant cell		T1a	SMA	P/SMA			26*
3	M/38	Ad		T1a	SMA	P/SMA		CDDP + PEM	36*
4	F/65	Ad	ALK	T2a	BRA	BRA	BRA	Crizotinib	55*
5	M/64	Ad		T2a	BRA		P/BRA	CBDCA + PTX	35
6	M/69	Ad	EGFR	T2a	BRA		BRA	Gefitinib	35
7	M/48	NSCLC		T3	ADR			CBDCA + PTX + BEV	20
8	M/72	Ad		T2a	HEP			CDDP + PEM	9†
9	M/72	Ad		T3	AXI	P/AXI		CBDCA + PTX	20
10	F/71	NSCLC		T1b	OSS		OSS		14

BRA: brain, SMA: small intestine, ADR: adrenal gland, HEP: hepatic, AXI: axillary, OSS: osseous, P: primary, CDDP: cisplatin, PEM: pemetrexed, CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel, BEV: bevacizumab, OS: overall survival.

*: in survival, †: hospital change.

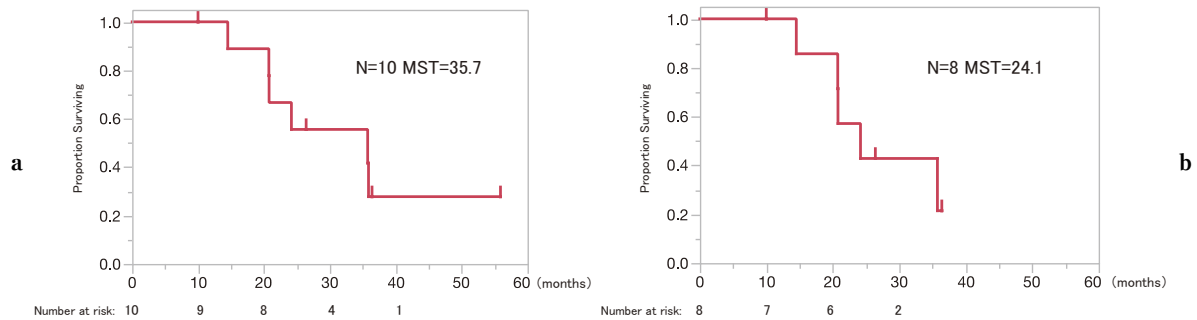


Figure 1. (a) Overall survival of all 10 patients. (b) Overall survival of 8 patients without EGFR mutation or ALK fusion genes.

器数、転移個数についても上記の2つの報告では少数の方が予後が良いとされているが、²⁹ 他の報告においては、リンパ節転移の有無、転移臓器数、個数は予後と関連が乏しいという報告も認められている。¹⁰ 今回の検討では既報をもとにした上で局所治療が施行可能という点も踏まえて、N0症例、単一臓器の転移かつ転移個数が5個以下と定義して解析を行った。その結果、10例中8例で手術、放射線治療といった局所治療が施行され、比較的予後良好な結果であった。

Oligometastasesの治療が予後に影響を及ぼした可能性の他に、Oligometastases症例自体が限られた転移形成能をもつために元々予後が良好である可能性も示されており、OligometastasesとPolymetastasesではmicroRNAの発現パターンが異なると報告されている。¹¹ またOligometastases症例に定位照射治療を行った検討において、原発組織の3つのmicroRNA(miR-23b, miR-449a, miR-449b)の発現パターンで予後を予測することが可能であったという報告もされている。¹² 今回我々の症例において分子学的な解析は行っていないが、このような背景が予後と関連している可能性が考えられ、今後の組織学的、分子学的な検討の必要性が示唆された。

結語

今回の検討でOligometastases症例において原発、転移それぞれに局所治療が多く行われ、比較的予後が良好であった。Oligometastasesの詳細な定義の統一と原発や転移に対する積極的な治療介入が予後の向上に寄与する可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin*

Oncol. 1995;13:8-10.

2. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2014;15:346-355.
3. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, Allen PK, Woo SY, Mahajan A, et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer.* 2006;106:1998-2004.
4. Griffioen GH, Toguri D, Dahele M, Warner A, de Haan PF, Rodrigues GB, et al. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer.* 2013;82:95-102.
5. Bergsma DP, Salama JK, Singh DP, Chmura SJ, Milano MT. Radiotherapy for Oligometastatic Lung Cancer. *Front Oncol.* 2017;7:210.
6. Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:1672-1682.
7. Parikh RB, Cronin AM, Kozono DE, Oxnard GR, Mak RH, Jackman DM, et al. Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89:880-887.
8. Sakai K, Takeda M, Hayashi H, Tanaka K, Okuda T, Kato A, et al. Clinical outcome of node-negative oligometastatic non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2016;7:670-675.
9. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer.* 2013;82:197-203.
10. Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:981-985.
11. Lussier YA, Khodarev NN, Regan K, Corbin K, Li H,

Ganai S, et al. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS One*. 2012;7:e50141.

Stack ME, et al. Clinical and molecular markers of long-term survival after oligometastasis-directed stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Cancer*. 2016;122:2242-2250.

12. Wong AC, Watson SP, Pitroda SP, Son CH, Das LC.