

CASE REPORT

薬物耐性となり積極的な局所治療を行った Oligometastatic non-small cell lung cancer の 1 例

藤井祥貴¹・西田 達¹・永田憲司²・南 謙一³・
吉本直樹³・谷恵利子³・平島智徳⁴

Aggressive Local Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Resistance to Anti-Cancer Agents: a Case Report

Yoshitaka Fujii¹; Tatsuya Nishida¹; Kenji Nagata²; Kenichi Minami³;
Naoki Yoshimoto³; Eriko Tani³; Tomonori Hirashima⁴

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Radiation Oncology, ³Department of Respiratory Medicine, ⁴Department of Respiratory Oncology, Ishikiriseiki Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Even in cases of stage IVB lung cancer, if metastatic lesions are limited (so-called oligometastatic disease), the prognosis can be improved by local therapy. **Case.** We experienced a case of a man in his 50s with oligometastatic stage IVB non-small cell lung cancer (NSCLC) who had undergone metastasectomy for small intestine and left adrenal metastases. He subsequently received anti-cancer agents for three and a half years, but only the primary lesion had increased to 130 mm in size. Since, no other metastatic lesions were detected, we resected the primary lesion as a residual lesion of oligometastatic disease. Six months after the operation, recurrence was observed in the right chest wall and left subclavian lymph node as relapse of oligometastatic disease. However, since the lesions were only located in two sites as oligometastatic disease, we performed resection a second time for the lesion on the right chest wall and radiation therapy for the lesion on the left subclavian lymph node. No obvious recurrence has been detected in the 18 months after the second surgery. The patient has survived for five and a half years since the diagnosis of stage IVB lung cancer, and returned to work. **Conclusion.** Even in cases of stage IVB lung cancer, aggressive local therapy should be effective for oligometastatic disease.

(JLCC. 2022;62:38-43)

KEY WORDS — Lung cancer, Oligometastatic disease, Local therapy

Corresponding author: Tatsuya Nishida.

Received July 28, 2021; accepted September 28, 2021.

要旨 — **背景.** IVB 期肺癌であっても転移巣が限られている場合 (いわゆる Oligometastatic disease), 局所治療を行うことで予後の改善が得られることがある. **症例.** 50 歳代男性, 小腸・左副腎転移を伴う IVB 期肺癌に対し, 転移巣切除と 3 年半に及ぶ 9th line の薬物療法を行ったが, 肺原発巣のみが増大した. 他に病変を認めなかったため手術による完全切除可能な Oligometastatic disease と判断し, 初回の手術を行った. 術後 6 ヶ月で右胸壁と左鎖骨下リンパ節に再発を認めたが, 病変は

2 ヶ所のみであったため Oligometastatic disease の再発と診断し, 右胸壁の病変に対しては 2 回目の外科切除, 左鎖骨下リンパ節の病変に対しては放射線治療を行い, その後 18 ヶ月は再発を認めていない. IVB 期肺癌診断時から 5 年半の長期生存を得ており, 現在は職場復帰している. **結論.** IVB 期肺癌であっても, Oligometastatic disease に対する積極的な局所治療は有効であると考えられる.

索引用語 — 肺癌, オリゴ転移, 局所治療

石切生喜病院 ¹呼吸器外科, ²放射線治療科, ³呼吸器内科, ⁴呼吸器腫瘍内科.

論文責任者: 西田 達.

受付日: 2021 年 7 月 28 日, 採択日: 2021 年 9 月 28 日.

はじめに

肺癌診療ガイドライン上、遠隔転移を有するIV期の非小細胞肺癌に対する標準治療は薬物療法であり、原発巣・転移巣に対する局所治療が生存期間の延長に寄与するかは不明である。¹しかし近年、IV期肺癌であっても転移巣に限られる場合 [いわゆる Oligometastatic disease (OMD)], 局所治療を行うことで予後の改善が得られたとする報告がある。^{2,6}今回、2ヶ所の転移巣切除後に免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) を含む薬物療法を9th line まで行ったが薬物耐性と判断したIVB期肺癌に対し、局所療法による制御が可能なOMDと考え、複数回の外科切除と放射線治療を行った1例を報告する。

症例

症例：50歳代（診断時）、男性。

主訴：発熱。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：40本/日、42年間。

現病歴：201X年11月、発熱を主訴に当院呼吸器内科を受診した。胸部CTで検出された右肺S¹の径56×42mmの腫瘤影 (Figure 1a) に対し経気管支生検を施行し、右上葉肺腺癌 [EGFR(-), ALK(-), ROS1(-), PD-L1 >60%] と診断した。頭部造影MRIでは脳転移を認めなかったが、FDG-PET/CTでは原発巣以外に小腸・左副腎にFDGの有意集積を認め (Figure 1b), pT2bN0M1c stage IVB (第7版) と診断した。小腸イレウスの予防目的で小腸切除が行われ、同時に左副腎転移に対して副腎摘出が施行された [いずれも病理検査で adenocarcinoma, CK7(+), CK20(-), TTF-1(-)] 後、呼吸器内科にて201X+4年1月までに9th line までの薬物療法を行った (Table 1) が、原発巣は次第に増大した。これ以上の薬物療法の効果が期待できず、画像検査による再評価で明らかな転移巣を認めなかったため局所治療として外科切除を考慮し、呼吸器外科紹介となった。

呼吸器外科初診時現症：身長164.0cm、体重72.0kg、Performance Status (PS) 2で発熱・全身倦怠感を認めたが背部痛はなかった。

呼吸器外科初診時血液検査所見：炎症反応の上昇、消耗性の貧血と低アルブミン血症を認めたが、腫瘍マーカーは正常範囲内であった (Table 2)。

呼吸器外科初診時画像所見：胸部CTで右肺上葉の腫瘍は径130×70mmまでsize upした (Figure 1c, 1c') が、FDG-PET/CTで明らかな遠隔転移を認めなかった (Figure 1d)。また、頭部MRIでは脳転移を認めなかった。

以上より、原発巣以外に病変を認めず、PSの低下は原

発巣に伴う発熱・貧血・低アルブミン血症が原因と考えた。このため外科切除によりPSの改善が見込めると判断し、術前に輸血6単位とアルブミン40gの投与を行うことで全身状態の改善を図り手術を行った。

初回手術所見：胸腔鏡を併用し前方アプローチ切開 (胸骨上半分正中切開と第4肋間前側方開胸) 下に手術を行った。胸腔内を観察すると胸膜播種は認めなかったが、大部分を腫瘍により占拠された右肺上葉は前腋窩線付近から胸椎横突起にかけて壁側胸膜と癒着しており、特に右背側第3・4肋骨付近での癒着は強固であった。しかし胸腔鏡を用いた拡大視野でも明らかな肉眼的浸潤は認めず、また術前から背部痛の訴えもなかったため、右第3・4肋骨合併切除は不要と判断した。そこで電気メスで肋骨骨膜を剥離して胸膜外剥離を行い、右上葉切除+縦隔リンパ節郭清 (ND2a-1) を施行した。術前のFDG-PET/CTで明らかなリンパ節転移を認めなかったため、郭清は上縦隔に留めた。手術時間は8時間25分、出血量は2100mlで、術中4単位の輸血を行った。

初回病理所見：広範に壊死を伴い、腫大した核を持つ異型細胞が充実性や胞巣状に増生し、solid adenocarcinoma, G3, 135×70mm, p11, br(-), ly0, v0, R0, n0, E1(-) と診断された。

初回術後経過：術後にさらに5単位の輸血とアルブミン25gを投与した。炎症反応は低下、術後3日目より発熱なく経過し、PS0となって術後12日目に退院となった。病理検査の結果はp11であったが、135×70mmの腫瘍全てが連続切片にて病理診断されておらず、胸膜外剥離を行った部分に肉眼的遺残腫瘍はなかったものの顕微鏡的遺残腫瘍の可能性を否定できなかったため、退院後に右第3・4肋骨に予防的放射線照射 (total 60Gy) を行った。しかし術後6ヶ月で右上腕および右胸部 (右肩甲骨周囲) の痛みを訴え来院した。胸部CTで右第2肋骨を巻き込むように53×47mmの腫瘍を認め (Figure 1e), FDG-PET/CTでは左鎖骨下リンパ節にもFDGの有意集積を認めた (Figure 1f)。

新たに検出された病変は2ヶ所に局限していたため局所治療による制御が可能と判断した。ただし、右第2肋骨を含む病変には既に放射線治療が行われていたため外科切除以外の選択肢はなかったが、左鎖骨下リンパ節の病変は放射線治療でも局所制御が可能と考え低侵襲な治療法を選択した。

2回目手術所見：左側臥位hook approach下に手術を行った。術中所見では腫瘍は第3・4肋骨と中葉にも浸潤が疑われた。このため前方は肋軟骨・後方は肋骨頭で第2~4肋骨を切除し、胸壁合併切除と中葉の部分切除を行った。また、初回手術にて縦隔リンパ節郭清 (ND2a-1) を行っていたため、新たに摘出すべきリンパ節は認め

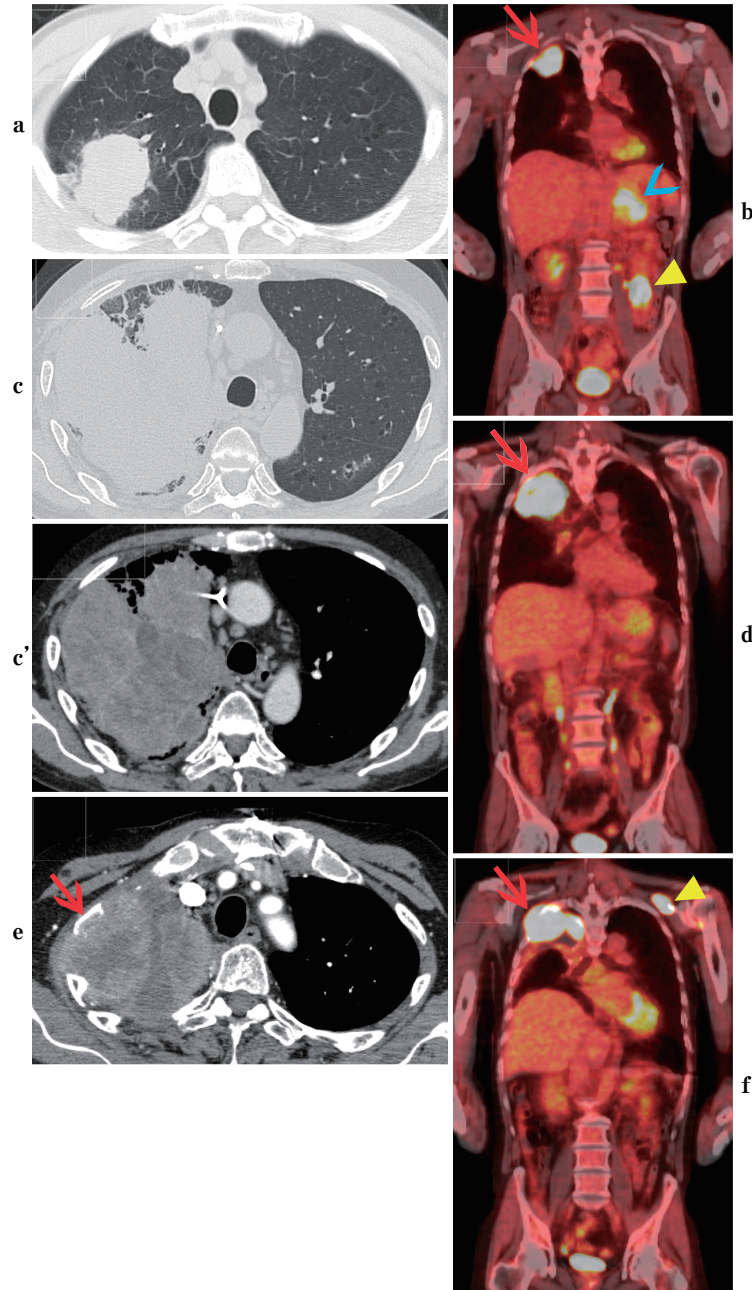


Figure 1. (a) Chest computed tomography (CT) on November 201X, a tumor measuring 56×42 mm was observed in S¹ of the right upper lobe. (b) Positron emission tomography (PET)-CT on November 201X showed accumulation in the lung tumor (arrow), small intestine (triangle), and left adrenal gland (arrowhead). (c) Chest CT on July 201X+4 showed the growth of the tumor in the right upper lobe to 130×70 mm. (c') Chest CT showed no obvious tumor invasion to the chest wall. (d) PET-CT on July 201X+4 showed accumulation in the right lung tumor (arrow), but no abnormal accumulation at other sites. (e) Chest CT on January 201X+5 showed a mass involving the right 2nd rib (arrow). (f) PET-CT on January 201X+5 showed accumulation in the right chest wall tumor (arrow) and left infraclavicular lymph node (triangle), but no abnormal accumulation at other sites.

Table 1. Clinical Course

Initiation date (year)	Treatment content	Time to progression (weeks)	Best overall response	Reason for discontinuation	/	Evaluation date (year)
Dec. 201X	Resection for small intestinal metastasis Adrenalectomy for left adrenal metastasis					
Jan. 201X+1	1. CBDCA+PEM 4 courses PEM maintenance 4 courses	26	PR	PD	/	Jul. 201X+1
Jul. 201X+1	2. CBDCA+GEM 3 courses	13	SD	SD, HT (grade 2)	/	Oct. 201X+1
Oct. 201X+1	3. Nivolumab 7 courses	10	SD	PD	/	Dec. 201X+1
May 201X+2	4. DTX+RAM 9 courses	30	PR	PR, GT (grade 2)	/	Oct. 201X+2
Oct. 201X+2	5. Pembrolizumab 5 courses	15	SD	SD, IP (grade 2)	/	Feb. 201X+3
Apr. 201X+3	6. DTX 3 courses	12	SD	PD	/	Jul. 201X+3
Jul. 201X+3	7. CBDCA+VNR 4 courses	16	SD	PD	/	Oct. 201X+3
Nov. 201X+3	8. S-1	3	PD	PD	/	Dec. 201X+3
Jan. 201X+4	9. Atezolizumab 7 courses	21	PR	PD	/	Jun. 201X+4
Jul. 201X+4	Right upper lobectomy+ND2a-1		CR	PD	/	Jan. 201X+5
Feb. 201X+5	Resection for 2nd rib recurrence SBRT for left subclavian lymph node recurrence	80	CR	CR	/	Aug. 201X+6

CBDCA, carboplatin; PEM, pemetrexed; GEM, gemcitabine; DTX, docetaxel; RAM, ramucirumab; VNR, vinorelbine; S-1, tegafur/gimeracil/oteracil; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; HT, hematotoxicity; GT, gastrointestinal toxicity; IP, interstitial pneumonia; ND, lymph node dissection; SBRT, stereotactic body radiation therapy.

Table 2. Laboratory Data

	Before 1st operation	After 1st operation (4 months)	Before 2nd operation	After 2nd operation (18 months)
WBC (/μl)	12710	6760	12910	5110
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	314	456	454	493
Hb (g/dl)	8.5	14.2	14.4	15.9
Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	19.5	27.7	46.8	23.5
CRP (mg/dl)	18.48	3.58	20.94	0.30
Alb (g/dl)	1.6	3.6	3.2	4.0
AST (IU/l)	11	12	17	15
ALT (IU/l)	10	10	14	17
LDH (IU/l)	233	114	150	131
BUN (mg/dl)	7.7	17.2	14.5	11.9
Cre (mg/dl)	0.62	0.73	0.85	0.94
Na (mEq/l)	133	139	137	145
K (mEq/l)	3.5	4.1	4.1	3.7
Cl (mEq/l)	97	102	97	107
CEA (ng/ml)	3.1	2.8	2.0	1.6

なかった。胸壁再建には Marlex mesh を使用した。手術時間は 7 時間 55 分、出血量は 400 ml で輸血は行わなかった。

2 回目病理所見：肋骨に浸潤増殖する充実性の腫瘍を認め、solid adenocarcinoma と診断された。第 3・4 肋骨、中葉への浸潤を認めたが、切除断端は全て陰性であった。

2 回目術後経過：術後、右上腕および右胸部の痛みは消失し、術後 25 日目に退院となった。術後、右第 1 肋骨

に対する予防的放射線照射と左鎖骨下リンパ節に対する放射線治療（ともに 55 Gy）を行った。2 回目の術直後より疼痛は消失し、初回手術から 24 ヶ月で血液生化学検査所見は問題なく（Table 2）、明らかな再発を認めていない。IVB 期肺癌診断時から 5 年半の長期生存を得ており、現在は PS 0 で職場復帰している。

Table 3. Randomized Controlled Trials Related to Oligometastatic Disease in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

Author (year)	Study design	Enrollment (cases)	Eligible number of metastatic lesion	Experimental arm	Control arm	Progression-free survival (months)	Overall survival (months)	Treatment-related death (cases)
Iyengar P et al. ⁴ (2018)	Single-institution, randomized phase II	29	Within 6 lesions including the primary site	SBRT followed by MCT	MCT alone	9.7 (EA) vs. 3.5 (CA)	Not reported	None
Gomez DR et al. ⁵ (2019)	Multicenter, randomized phase II	49	Within 3 lesions outside the primary site	Surgery or radiotherapy	MCT or observation	14.2 (EA) vs. 4.4 (CA)	41.2 (EA) vs. 17.0 (CA)	None
Palma DA et al. ⁶ (2019)	Multicenter, randomized phase II	99 (NSCLC = 18)	Within 3 organs/ 5 lesions including the primary site	SBRT + SPC	SPC alone	12.0 (EA) vs. 6.0 (CA)	41.0 (EA) vs. 28.0 (CA)	3 (EA) vs. 0 (CA)

NSCLC, non-small cell lung cancer; SBRT, stereotactic body radiation therapy; MCT, maintenance chemotherapy; SPC, standard palliative care; EA, experimental arm; CA, control arm.

考 察

IV 期肺癌の5年相対生存率は6.3%と予後不良であり,⁷ ガイドライン上も手術適応ではない。¹ しかし1995年にHellmanらによってOMDの疾患概念が提唱され,⁸ 転移巣が限られていればIV期肺癌であっても手術を含めた局所療法が検討されるようになり、後方視的検討では長期予後が期待されている。^{2,3} 本症例も薬物耐性となったOMDに対し積極的な局所治療を行い、原発巣切除から24ヶ月が経過した現時点において無再発生存中であり、IVB期肺癌診断時から5年半の長期生存を得ている。

OMDは多様な集団を包含する疾患群であるため統一された概念はなかったが、2019年にEORTCがコンセンサスレポートを発表し、Synchronous OMDを“全ての病変に局所治療が可能、3臓器以内5個以下の転移”と定義した。⁹ 2020年にはESTRO/EORTCはOMDに関する分類の決定木を発表し、¹⁰ 時間軸や治療法に関わる5つの質問によりOMDを細分化した。これによると、新規に出現した(De-novo) OMD、治療により誘発された(Induced) OMD、OMDの既往のある(Repeat) OMDに3分類し、特にDe-novo OMDでは原発巣が診断されてから転移巣の診断に至るまでの期間が6ヶ月以内かどうかで同時性(Synchronous)か異時性(Metachronous)に分類した。さらに治療に対する反応によって、残存(Persistent)または増悪(Progression)、治療後経過観察中の再発(Recurrence)に細分類した。

Synchronous OMDに対する局所療法の有効性は、これまで3つのランダム化試験で検討され、無増悪生存期間または全生存期間の延長が示されている(Table 3)。^{4,6} 一方、Metachronous OMD、Induced OMDへの局所療法の有効性に関するエビデンスは乏しいが、前立腺癌にお

いてInduced OMDを含む骨転移のOMDに対する局所療法の検討が始まっている。^{11,12} またOMDにおいてリンパ節転移の有無は明確な予後因子^{2,3}とする報告があり、リンパ節転移を認めるOMDに対する局所治療の適応には議論の余地がある。

本症例は肺癌の診断時に小腸・副腎転移を認めており、EORTCの定義によるとSynchronous OMDであった。一般的に小腸転移巣に対する外科切除の予後は悪く1年未満に88%が死亡するが、腹腔内リンパ節に転移を認めない症例に対し外科切除が行われた場合は予後良好との報告がある。¹³ 一方副腎転移巣に対する外科切除の予後は、同時性か異時性か、また転移側で予後に違いがあり、同時性かつ対側の副腎転移の予後は悪い。^{14,15} しかしこれらはICIによる治療が導入される前のデータであり、現時点で治療の可否を判断することは適切ではないと考える。本症例でも小腸転移は腹腔内リンパ節転移を伴っていなかったが、副腎転移は予後不良とされる同時性かつ対側の遠隔転移であったにも関わらず3年半に及ぶ薬物療法を行えたのは、遠隔転移に対するICIを含む9レジメンの薬物療法の効果が大きいと考える。しかし原発巣に対しては薬剤耐性となり最大径が130 mmまで増大したため、放射線治療では制御不能と判断し初回の外科切除を行った。術後6ヶ月で発生した右胸壁の病変は、予防的放射線照射野の辺縁で十分な線量が照射されなかった右第2肋骨を中心とした病変であったため、断端再発の可能性を考えた。しかしながら左鎖骨下リンパ節の病変は明らかに新規発生した遠隔転移巣であり、血行性転移の可能性を否定できなかった。いずれにしてもOMDの再発、ESTRO/EORTCの分類ではRepeat OMDと考え、best supportive careも選択肢に挙がった。しかし右胸壁の病変は外科的に完全切除可能であり、左鎖骨下病変は単発の遠隔転移巣のため放射線治療で制

御可能と判断したことより、2回目の外科切除と放射線治療を行った。

分子標的薬やICIの進歩に伴い遠隔転移巣が制御され、局所治療が予後の改善に繋がるIVB期肺癌症例は少なくないと思われる。特に本症例のようにリンパ節転移がないOMDであれば、積極的な局所治療を行うことで予後の改善が期待できると考える。またこれら薬物療法の進歩に伴いESTRO/EORTCが報告した様々なパターンのOMDが増加することが予想され、今後前向き研究などOMDに関するさらなる知見の蓄積が必要である。

結 語

薬物耐性となったIVB期肺癌に対してOMDと判断し、積極的な局所治療を行った1例を報告した。IVB期肺癌であってもリンパ節転移のないOMDであれば、積極的な局所治療は有効であると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン(2020年版). <http://www.haigan.gr.jp>
2. 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.
3. Gao XL, Zhang KW, Tang MB, Zhang KJ, Fang LN, Liu W. Pooled analysis for surgical treatment for isolated adrenal metastasis and non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;24:1-7.
4. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:e173501.
5. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR Jr, Hernandez M, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol*. 2019;37:1558-1565.
6. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019;393:2051-2058.
7. 全国がんセンター協議会. 全がん協生存率調査. <https://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/>
8. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13:8-10.
9. Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol*. 2019;14:2109-2119.
10. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020;21:e18-e28.
11. Rogowski P, Trapp C, von Bestenbostel R, Schmidt-Hegemann NS, Shi R, Ilhan H, et al. Outcomes of metastasis-directed therapy of bone oligometastatic prostate cancer. *Radiat Oncol*. 2021;16:125.
12. Yoshida S, Takahara T, Arita Y, Toda K, Yamada I, Tanaka H, et al. Genuine- and induced-oligometastatic castration-resistant prostate cancer: clinical features and clinical outcomes after progressive site-directed therapy. *Int Urol Nephrol*. 2021;53:1119-1125.
13. 中川勝裕, 安光 勉, 古武彌宏, 福原謙二郎, 上島成幸, 小川達司. 肺癌小腸転移手術例—自験7例と本邦126例—. 肺癌. 1996;36:319-324.
14. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, Mussot S, Stella F, Chapelier A, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:136-140.
15. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1788-1793.