

CASE REPORT

オリゴ転移非小細胞肺癌に対し 化学・免疫療法後に局所地固め治療を行った1例

井手祥吾¹・江口 隆¹・松岡峻一郎¹・三浦健太郎¹・濱中一敏¹・
谷 直樹²・大西 洋³・小泉知展⁴・花岡正幸⁵・清水公裕¹

Local Consolidative Therapy Conducted for Oligometastatic Non-small-cell Lung Cancer After Chemoimmunotherapy

Shogo Ide¹; Takashi Eguchi¹; Shunichiro Matsuoka¹; Kentaro Miura¹; Kazutoshi Hamanaka¹; Naoki Tani²; Hiroshi Onishi³; Tomonobu Koizumi⁴; Masayuki Hanaoka⁵; Kimihiro Shimizu¹

¹Division of General Thoracic Surgery, Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine, Japan; ²Suwa Central Hospital, Japan; ³Kasugai CyberKnife Rehabilitation Hospital, Japan; ⁴Department of Hematology and Medical Oncology, ⁵First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The efficacy of local consolidative therapy (LCT) for oligometastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) has been reported. However, the feasibility and prognostic impact of LCT following immunotherapy have been unknown. We herein report a patient who underwent immunotherapy followed by LCT for oligometastatic NSCLC. **Case.** A 66-year-old male former smoker presented with stage IV lung cancer in the right upper lobe and an oligometastasis in the right adrenal gland. The patient underwent chemoimmunotherapy, which resulted in a partial response. Right upper lobectomy with mediastinal lymph node dissection followed by stereotactic body radiotherapy (SBRT) with a CyberKnife for a right adrenal metastasis was planned as LCT. The surgery was provided 86 days after the chemoimmunotherapy due to the requirement of steroid therapy for arthritis as an immune-related adverse event (irAE). SBRT with a CyberKnife was conducted 58 days after the surgery. He has been alive without disease relapse for one year since the initiation of treatment. **Conclusion.** In general, there are multiple treatment choices, combinations, and orders for LCT; therefore, accumulating individual case experiences and sharing information on the outcomes is crucial. SBRT with a CyberKnife is one choice for LCT for oligometastasis of the adrenal gland. Care should be taken to complete surgery as LCT in patients with irAEs requiring steroid therapy.

(JLCC. 2023;63:115-121)

KEY WORDS — Oligometastasis, Immune checkpoint inhibitor, Local consolidative therapy, Adrenal gland metastasis, Stereotactic body radiotherapy

Corresponding author: Takashi Eguchi.

Received September 20, 2022; accepted December 9, 2022.

要旨 — **緒言.** オリゴ転移を有する非小細胞肺癌において化学療法後の局所地固め療法 (local consolidative therapy, LCT) の有用性が報告されている。副腎オリゴ転移を有する肺癌に化学免疫療法後の LCT を行った症例を経験したので報告する。**症例.** 66 歳男性、検診を契機に右肺上葉原発性肺癌 (T3N1) および下大静脈内腫瘍栓を伴う右副腎転移 (M1b) を発見された。化学免疫療

法で副腎病変と右肺門転移リンパ節は縮小し、PET での FDG 集積も消失した。Partial response と判断し、免疫関連有害事象の関節炎にステロイド治療を行った上で、LCT として化学免疫療法最終投与から 3 カ月後に右肺上葉切除術、肺切除 2 カ月後に右副腎に対しサイバーナイフによる定位放射線治療を行った。治療開始から 1 年無再発生存中である。**結論.** LCT の治療選択・組み合わせ

¹信州大学医学部外科学教室呼吸器外科学分野；²諏訪中央病院呼吸器内科；³春日居サイバーナイフ・リハビリ病院；信州大学医学部 ⁴血液・腫瘍内科学教室、⁵内科学第一教室。

論文責任者：江口 隆。

受付日：2022 年 9 月 20 日、採択日：2022 年 12 月 9 日。

せ・順序はLCT選択前治療の効果に応じて多彩で、個々の症例蓄積・情報共有が重要である。副腎オリゴ転移に対するLCTとしてのサイバーナイフによる定位放射線治療は有効な選択肢のひとつと考えられた。また、

免疫療法後に手術を検討する場合、免疫関連有害事象に注意が必要である。

索引用語——オリゴ転移、免疫チェックポイント阻害薬、局所地固め療法、副腎転移、定位放射線治療

はじめに

肺癌の約3割が発見時に遠隔転移を有する進行癌である。¹ 少数の転移が少数の臓器に限局して存在するオリゴ転移を有する非小細胞肺癌に対しては、局所地固め療法(local consolidative therapy, LCT)の有効性が報告されている。²⁴ しかし、免疫療法後のLCTは報告が少なく、その安全性・実現性・治療効果は不明である。

今回我々は、右副腎オリゴ転移を伴う右肺上葉原発性肺癌に対し、化学免疫療法後に右肺上葉切除術および右副腎サイバーナイフ治療を行い、無再発で経過観察中である1例を経験した。LCTの治療選択・組み合わせ・順序は多彩で、個々の症例蓄積・情報共有が重要と考え、報告する。

症例

症例：66歳、男性。

主訴：検診胸部X線異常。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：20本/日、50年間（肺癌診断後に禁煙）。

現病歴：検診胸部X線で右上肺野に腫瘤を指摘され前医を受診した。精査の結果、右上葉非小細胞肺癌、肺門リンパ節転移、右副腎転移と診断された。治療方針検討のため信州大学病院（以下、当院）紹介となった。

診断時画像所見：

CT：右上葉に4.8cmの腫瘤、右肺門リンパ節腫大、右副腎に下大静脈内腫瘍栓を伴う6.0cmの腫瘤を認めた。右肺上葉腫瘍は胸膜直下に存在し、明らかな骨性胸壁浸潤所見は認めないが、壁側胸膜浸潤の可能性は考慮された（cT2b-3）(Figure 1a~1c)。

PET：右上葉腫瘍にSUVmax 34の集積、肺門リンパ節にSUVmax 18の集積（cN1）、右副腎にSUVmax 23の集積を認めた（cM1b）(Figure 1d)。

診断：CTガイド下経皮的生検を施行し、非小細胞肺癌（扁平上皮癌と巨細胞癌/紡錘細胞癌から成る多型癌）と診断した。ドライバー遺伝子変異/転座およびPD-L1発現は未検索であった。

治療前臨床病期：cT2b-3N1M1b stage IVb。

治療方針：Stage IV肺扁平上皮癌の標準治療に準じ、一次治療として化学免疫療法（CBDCA+nab-PTX+

pembrolizumab）を行う方針とした。

一次治療開始後の経過：Grade IVの好中球減少を認めたが、化学免疫療法3コースを完遂した。3コース終了後に免疫関連有害事象(immune-related adverse events, irAE)と考えられる発熱、関節炎を発症し、プレドニゾン20mg/日の内服を開始した。また、化学免疫療法3コース施行後のCTでは右上葉の腫瘍は縮小、肺門リンパ節も縮小を認めた。副腎転移巣は縮小し、下大静脈内腫瘍栓の消失、腫瘍内部の壊死を認めた(Figure 2a~2c)。PETでは、右上葉腫瘍の一部にSUVmax 45の集積を認めたが、肺門リンパ節および副腎転移の異常集積は消失し、新規病変は認めなかった(Figure 2d)。治療効果はpartial responseと判断した。

一次治療後の治療方針：原発巣と副腎転移に対してLCTを行う方針とした。副腎病変に対する著明な治療効果、残存活動性病変が肺原発巣のみとなったことを考慮し、右肺LCTを先行し、二期的に副腎LCTの方針とした。右肺LCTについては、治療前に肺門リンパ節転移を伴っていたこと、耐術能が保たれていたこと、などの理由から、右肺上葉切除術および肺門縦隔リンパ節郭清を選択した。副腎LCTについては、病変の活動性と治療侵襲を考慮し、放射線治療の方針となった。

術前経過：プレドニゾン減量によるirAEの再燃があり、10mg/日まで漸減するのに時間を要したが、化学免疫療法最終投薬から86日目に右肺上葉切除術および肺門縦隔リンパ節郭清を施行した。

手術所見：側方切開、第4肋間開胸でアプローチした。腫瘍は胸壁に癒着していたが骨性胸壁への浸潤はなく壁側胸膜のみ合併切除した。治療前に転移を認め、化学免疫療法により縮小およびFDG集積消失を認めた肺門リンパ節(#11sおよびそれに連続する#10と#12u)は腫大し、周囲の炎症性変化を伴っていたが、肺動脈・気管支への直接浸潤は認めず、メッツェンバウム剪刀などにより鋭的剥離が可能であった。右肺上葉切除術および肺門縦隔リンパ節郭清(ND2a-1)を行った。#10リンパ節を迅速診断に提出し転移陰性を確認した上で、気管支断端への血流確保などの目的で、治療前に転移を認めなかった#7リンパ節は郭清しなかった。気管支断端は有茎心膜周囲脂肪織で被覆した。手術時間4時間5分、出血量20ml。

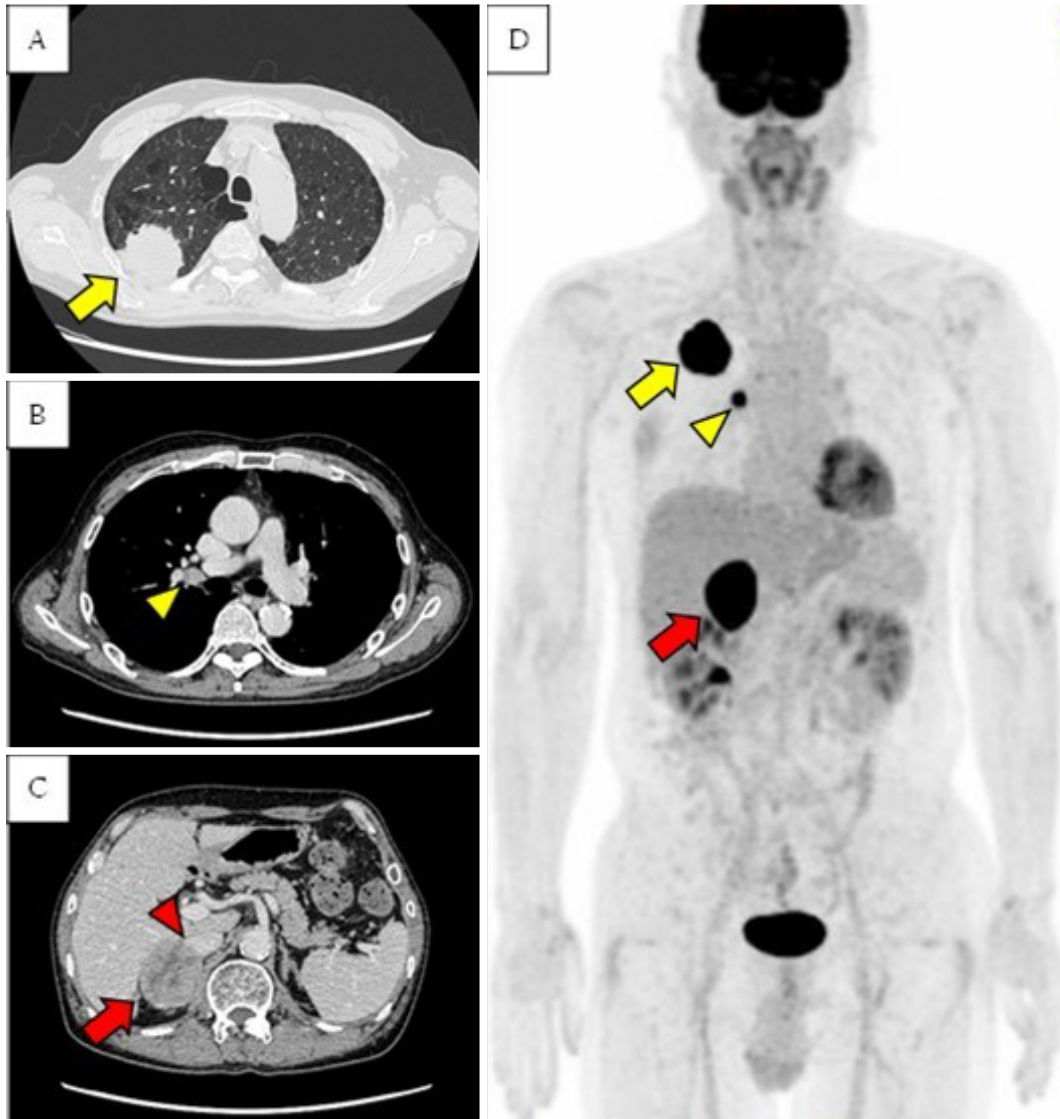


Figure 1. Pretreatment computed tomography images of **A)** a primary tumor in the right upper lobe (yellow arrow), **B)** a metastatic lymph node in the right hilum (yellow arrowhead), and **C)** a metastatic adrenal tumor (red arrow) with direct invasion to the inferior vena cava (red arrowhead). **D)** Pretreatment positron emission tomography demonstrates a high FDG uptake in the primary tumor (yellow arrow), the metastatic right hilar lymph node (yellow arrowhead), and the metastatic adrenal tumor (red arrow).

病理所見：腫瘍の2/3は壊死し、辺縁部に viable な低分化癌を認めた (Ef 2)。リンパ節転移は認めなかった (Figure 3)。病理診断：RU, total size 2.4×2.0 cm, invasion size 1.6 cm, poorly differentiated carcinoma, G3, p11, ly0, v0, R0, pm0, ypT2aN0M1b stage IVb。

術後経過：術後第2病日に胸腔ドレーンを抜去した。ステロイド糖尿病に対しては、強化インスリン療法を含む血糖コントロールを行った。術後第9病日に右下腿浮腫、Dダイマー上昇を認め、下肢静脈超音波検査で、右ヒラメ静脈内血栓を認めた。深部静脈血栓症 (DVT) と

診断し、抗凝固療法を開始した。経過で呼吸および全身状態に問題はなく、術後19日目に独歩退院となった。右副腎病変に対しては、事前に金属マーカー留置の上で、術後58日目からサイバーナイフ治療 (10 Gy×5) を施行した (Figure 4)。LCT 施行後は、維持療法を行わずに経過観察中であり、術後160日目の胸腹部造影CTで無再発生存を確認した (Figure 5)。

考察

本症例では、腫瘍塞栓を伴うような副腎転移に対して

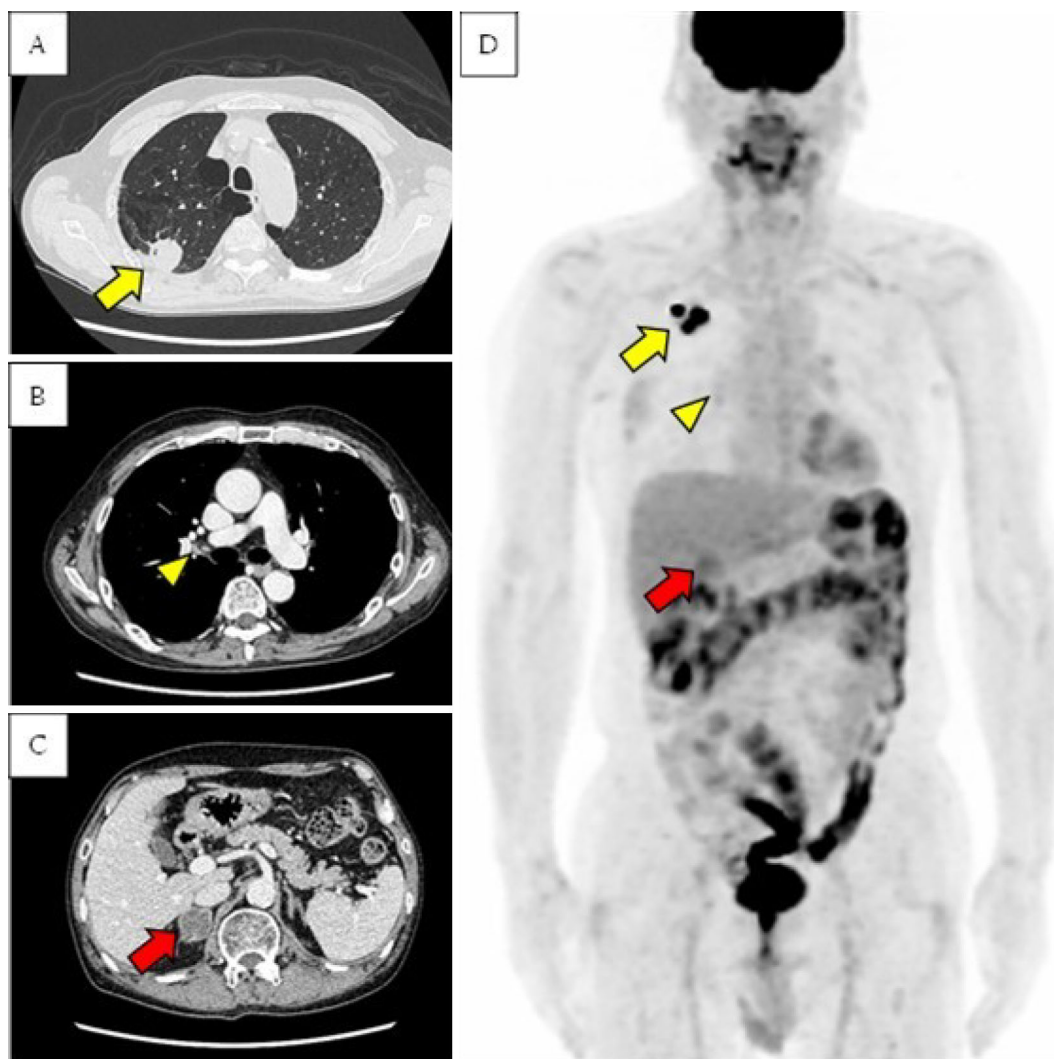


Figure 2. Computed tomography images after three courses of chemoimmunotherapy of **A**) a primary tumor in the right upper lobe (yellow arrow), **B**) a metastatic lymph node in the right hilum (yellow arrowhead), and **C**) a metastatic adrenal tumor (red arrow). **D**) A positron emission tomography image after three courses of chemoimmunotherapy demonstrates a persistent high FDG uptake in the primary tumor (yellow arrow) and a reduced uptake in the metastatic right hilar lymph node (yellow arrowhead) and the metastatic adrenal tumor (red arrow).

化学免疫療法で著明な治療効果が得られたこと、irAEの発症などの影響により、局所治療の方法、タイミングについて再検討が必要な症例であった。

近年、オリゴ転移非小細胞肺癌に対し、化学療法後のLCTと維持療法とのランダム化比較試験が行われ、LCT群における無再発生存および全生存期間延長効果が報告されている。^{2,5} これに加え、EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対するTKI後のLCTの有効性も報告されている。^{6,8} 一方、ドライバー遺伝子変異陰性肺癌に対する一次治療として免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor, ICI) が用いられるようになり、^{9,10} ChenらはICI後のLCTに関して報告している。¹¹ 同報告に

よると、LCT群は、非LCT群に対し、無増悪生存期間、全生存期間いずれも優れており、ICI後のLCTが有効な可能性を示している。当院呼吸器外科では、上述のランダム化比較試験^{2,3}での適応に沿って、他診療科と協力し、積極的にLCTの適応を検討していく方針としている。

一口にオリゴ転移といっても転移臓器・個数など、対象が多彩であることに加え、一次治療に対する反応は症例によって様々で、治療開始前に想定した治療方針が変更される可能性は高い。LCTを行うとしても、その選択肢と治療順序に定まった見解はない。だからこそ、一次治療の前後でLCTも含め、関与が想定される全診療科での協議による治療方針の決定が肝要である。本症例で

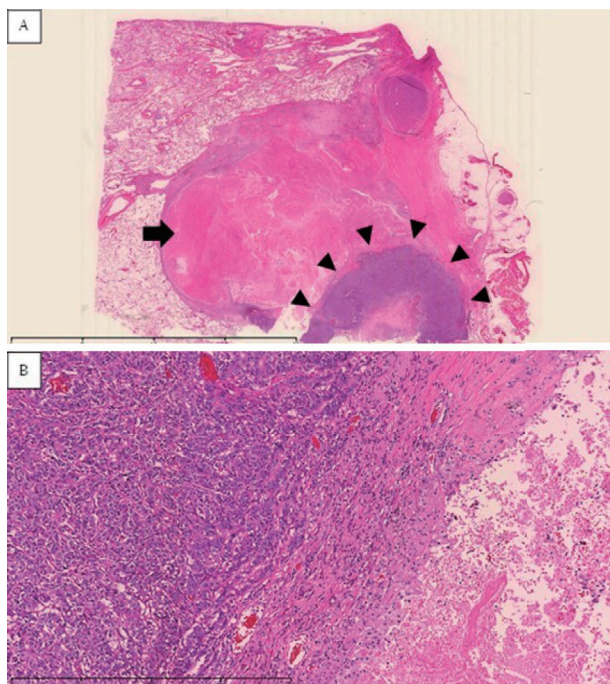


Figure 3. Histological images. **A)** Two-thirds of the tumor area is replaced with necrotic tissue (arrow), and viable tumor cells are seen in the remaining third of the tumor area (arrowheads) (hematoxylin and eosin staining, $\times 4$). **B)** Histology of the viable tumor shows a poorly differentiated carcinoma (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$).

は、発見時の副腎転移は大きく、下大静脈内腫瘍栓を伴っており、当初はLCTとして下大静脈合併切除・再建を伴う副腎摘出を検討していた。副腎病変が切除不能となる可能性も考慮し、副腎手術先行、二次的肺切除を想定していた。幸いにも化学免疫療法で副腎転移の著明な縮小、腫瘍栓消失、FDG異常集積消失を認め、根治的放射線治療が可能と判断し、治療方針を変更した。さらに、irAEに対するステロイド内服で、手術侵襲に対するリスクが高くなったことも、放射線治療を選択した理由のひとつに挙げられる。一方で、原発巣は活動性病変の残存が疑われ、肺切除を先行した。本症例では、化学免疫療法後に原発巣は縮小したもののFDG集積は増加した。病理所見で低分化腫瘍の活動性病変と壊死巣の混在を認めたことから、heterogeneousな腫瘍で、腫瘍内で治療効果が異なったことが原因と考えられた。

本症例ではirAEに対するステロイド治療によって、一次治療終了から手術までに約3カ月を要した。KEYNOTE407試験では278例中80例(28.8%)でirAEを発症している。⁹ irAEに対する治療の中心はステロイド全身投与であり、NSAIDs投与で改善に乏しい関節炎に対しては10~20 mg/日のプレドニゾロン内服開始が

提唱されている。¹² ステロイド投与例では気管支断端瘻を含む術後合併症が問題となり、特にLCTで手術を検討する症例では注意を要する。当院では、ステロイド10 mg/日以下を目標に減量して手術に臨んでいる。本症例では、副腎放射線治療先行も考慮したが、活動性病変が肺原発巣のみに残存していたことから、原発巣手術を優先した。しかし、症例によってはステロイド高用量投与中あるいは漸減中に放射線治療を先行するなどの配慮が必要であろう。

本症例では、周術期に間欠的空気圧迫および早期離床に努めたものの、術後DVTを認めた。その原因として、irAEによる膝関節炎、ステロイド内服、副腎病変の下大静脈内腫瘍栓形成による静脈内皮障害などが挙げられる。

近年、副腎オリゴ転移に対する体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiotherapy, SBRT)の有効性が報告されている。¹³⁻¹⁵ 特に動体追尾型SBRT(CyberKnife[®])では、呼吸による病変部の変動の影響を軽減し、より高精度な照射を行うことができる。また、動体追尾型SBRTは、従来型SBRTと比較して局所制御に優れているという報告もある。¹³ 副腎転移のように単純X線で確認困難な病変は、病変周囲に金属マーカーを留置することで病変が確認可能となり動体追尾での照射を行うことができる。病変へのマーカー留置は、右副腎であれば、経皮的にCTガイド下で行われることが多く、マーカー留置に伴う合併症は1%以下であり安全に行えるという報告がある。¹⁴ しかしながら、現状ではサイバーナイフ治療を施行できる施設は限られ、施設間の情報共有・連携が肝要である。本症例で手術からサイバーナイフ治療までに58日を要した原因のひとつとして術後DVTなどに対する施設間連携に時間を要した可能性もある。

本症例では、ICI後にirAEを発症したこと、原発巣には病理学的に活動性腫瘍が残存したものの、リンパ節では病理学的完全奏効が得られていたことを考慮した上で、補助療法は行わずに経過観察の方針としたが、嚴重なフォローが必要である。

結 語

オリゴ転移非小細胞肺癌の治療において、積極的にLCTの適応を検討すべきである。症例ごとに転移臓器・個数・治療効果・全身状態は多彩であり、一次治療の治療効果によっても治療戦略が異なってくる。治療に関係する診療科による治療方針の協議が重要と考える。一次治療にICIを含む場合、irAEの発症はLCTの治療時期などに影響する可能性があり、注意を要する。

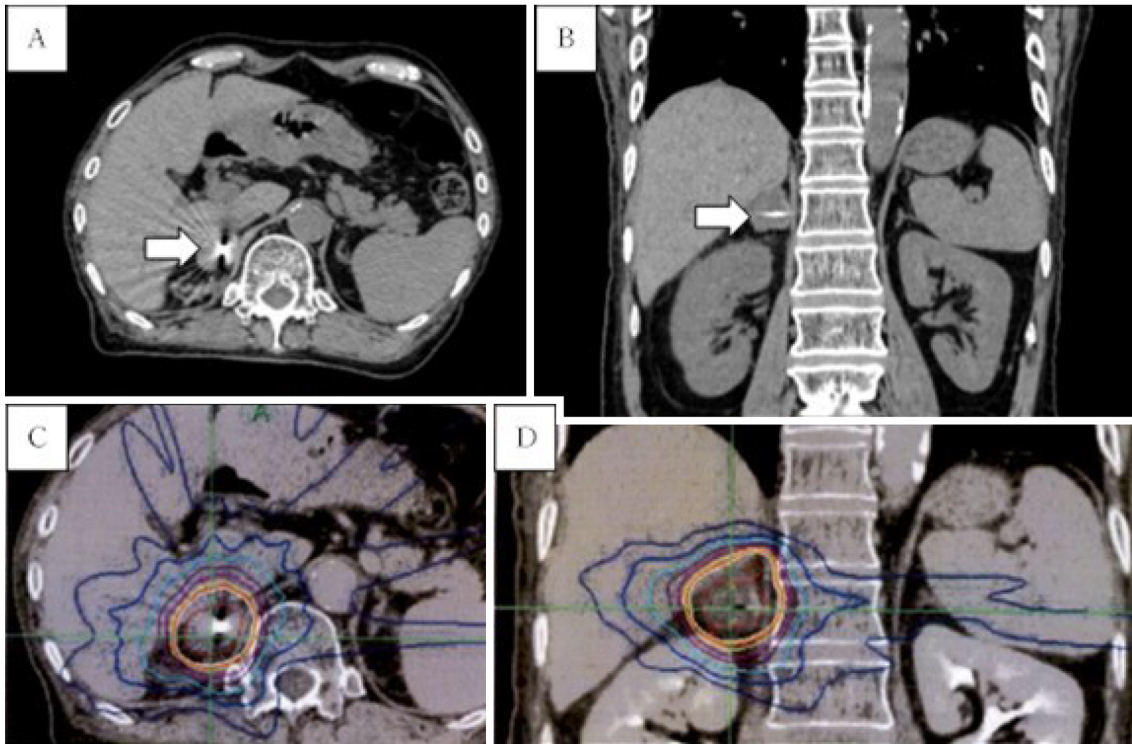


Figure 4. Axial (A) and coronal (B) computed tomography images shows a fiducial maker in the right adrenal gland (white arrow). C, D) Treatment planning for Cyberknife therapy.

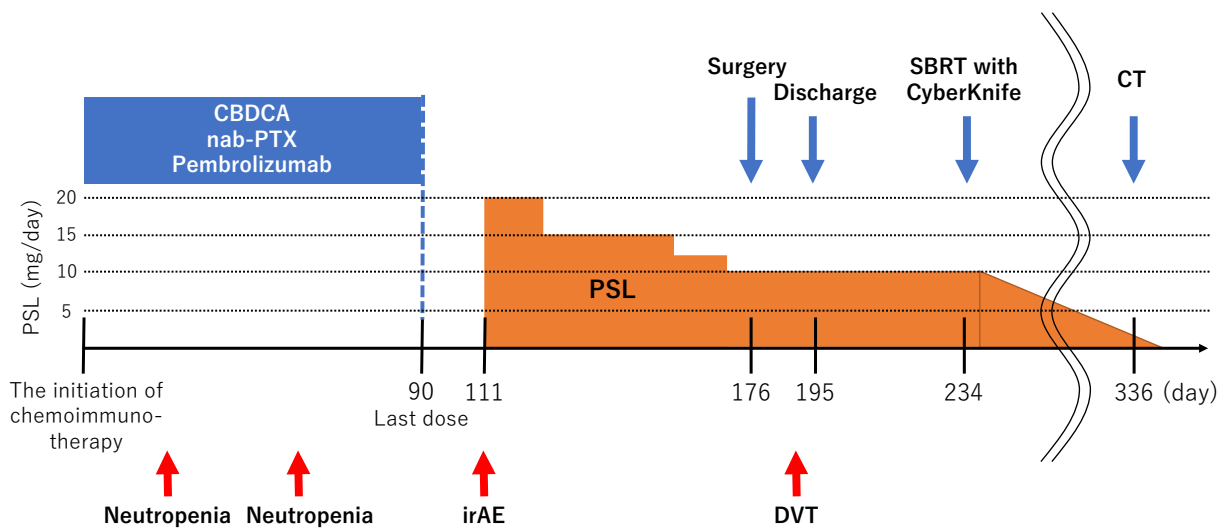


Figure 5. The clinical course. CBDCA, carboplatin; nab-PTX, albumin-bound paclitaxel; PSL, prednisolone; SBRT, stereotactic body radiotherapy; CT, computed tomography; irAE, immune-related adverse event; DVT, deep vein thrombosis.

本論文内容に関連する著者の利益相反：清水公裕 [日当・講演料] エチコン, コヴィディエン

REFERENCES

1. 公益財団法人 がん研究振興財団. がんの統計 2022.
2. 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, randomized, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:1672-1682.
3. 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.
 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. Mitchell KG, Farooqi A, Ludmir EB, Corsini EM, Zhang J, Sepesi B, et al. Improved overall survival with comprehensive local consolidative therapy in synchronous oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2020;21:37-46.e7.
 6. Xu Q, Zhou F, Liu H, Jiang T, Li X, Xu Y, et al. Consolidative local ablative therapy improves the survival of patients with synchronous oligometastatic NSCLC harboring EGFR activating mutation treated with first-line EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol.* 2018;13:1383-1392.
 7. Elamin YY, Gomez DR, Antonoff MB, Robichaux JP, Tran H, Shorter MK, et al. Local Consolidation Therapy (LCT) After First Line Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) for Patients With EGFR Mutant Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). *Clin Lung Cancer.* 2019;20:43-47.
 8. Hu F, Xu J, Zhang B, Li C, Nie W, Gu P, et al. Efficacy of local consolidative therapy for oligometastatic lung adenocarcinoma patients harboring epidermal growth factor receptor mutations. *Clin Lung Cancer.* 2019;20:e81-e90.
 9. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040-2051.
 10. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078-2092.
 11. Chen Y, Wang Y, Yang Z, Hu M, Lu J, Zhang Y, et al. Local consolidative therapy for synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab: A retrospective observational study. *Thorac Cancer.* 2022;13:732-741.
 12. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1. 2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17:255-289.
 13. Katoh N, Onishi H, Uchinami Y, Inoue T, Kuriyama K, Nishioka K, et al. Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy and General Stereotactic Body Radiotherapy for Adrenal Metastasis in Patients With Oligometastasis. *Technol Cancer Res Treat.* 2018;17:1533033818809983.
 14. Malone J, Pantarotto JR, Tiberi D, Malone S. Adrenal oligometastasis cured with stereotactic ablative radiotherapy. *Radiol Case Rep.* 2020;15:2266-2270.
 15. Celik E, Semrau R, Baues C, Trommer-Nestler M, Baus W, Marnitz S. Robot-assisted Extracranial Stereotactic Radiotherapy of Adrenal Metastases in Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2017;37:5285-5291.