

CASE REPORT

有症状の単発性脳転移摘出後に薬物療法を行い 長期奏効が得られた進行非小細胞肺癌 2 例

西條天基¹・田中彰彦¹・木附 宏²・池田徳彦³

Two Cases of Advanced Non-small Cell Lung Cancer with Long-term Control by Antineoplastic Therapy After Resection of a Symptomatic Solitary Brain Metastasis

Takamoto Saijo¹; Akihiko Tanaka¹; Hiroshi Kizuki²; Norihiko Ikeda³

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Neurosurgery, Toda Central General Hospital, Japan; ³Department of Thoracic Surgery, Tokyo Medical University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** We experienced two patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who were successfully treated with antineoplastic therapy after resection of a symptomatic solitary brain metastasis. **Case 1.** A 50-year-old man with advanced strongly PD-L1-positive NSCLC was treated with pembrolizumab after surgical resection of a brain metastasis. Severe enteritis developed after four courses of pembrolizumab treatment and was controlled with steroid therapy. Despite the interruption of further treatment due to adverse events, no tumor progression was observed at 27 months after the final administration of pembrolizumab. **Case 2.** A 60-year-old man with advanced strongly PD-L1-positive lung adenocarcinoma was treated with combined therapy of pembrolizumab and cytotoxic chemotherapy after surgical resection of a brain metastasis. No tumor progression was observed at 41 months after starting antineoplastic therapy. **Conclusion.** In both cases, the symptoms and quality of life were improved via surgical resection for symptomatic solitary brain metastasis, and a long-term survival was achieved with antineoplastic therapy.

(JLCC. 2023;63:988-994)

KEY WORDS — Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), Oligo-brain metastasis, Multidisciplinary therapy, Immune-checkpoint inhibitor, Chemo-immunotherapy

Corresponding author: Takamoto Saijo.

Received June 24, 2023; accepted September 12, 2023.

要旨 — **背景.** 有症状の単発性脳転移摘出後に薬物療法を行い良好な効果を得られている進行非小細胞肺癌 2 例を経験した。 **症例 1.** 50 歳 男性, IVA 期肺非小細胞癌, PD-L1 高発現。 脳転移摘出術実施後にペムブロリズマブによる薬物療法を開始, 4 コース後に免疫関連有害事象出現のためステロイド治療を行った。 ペムブロリズマブ最終投与後 27 か月経過した現在, 病勢は制御されており経過観察中である。 **症例 2.** 60 歳 男性, IVB 期肺腺癌, PD-L1 高発現。 脳転移摘出術実施後にカルボプラチン+ペメトレキセド+ペムブロリズマブによる薬物療法

を開始した。 薬物療法開始後 41 か月経過した現在, 病勢は制御されておりペメトレキセド+ペムブロリズマブによる維持療法を継続中である。 **結論.** いずれの症例も積極的に脳転移摘出術を行うことにより, 脳転移による症状と全身状態の改善を得て薬物療法に繋がり, 長期生存を得られている。

索引用語 — 進行非小細胞肺癌, オリゴ脳転移, 集学的治療, 免疫チェックポイント阻害薬, 殺細胞性抗がん剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法

戸田中央総合病院¹一般内科, ²脳神経外科; ³東京医科大学病院呼吸器・甲状腺外科学分野。

論文責任者: 西條天基。

受付日: 2023 年 6 月 24 日, 採択日: 2023 年 9 月 12 日。

背景

原発性肺がんは脳転移を生じる頻度が高く、これによって生じた様々な神経症状は生活の質 (quality of life; QOL) を低下させるだけでなく全身状態や予後に大きな影響を与える。European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) は、コンセンサスレポート¹で肺がんにおけるオリゴ転移の定義を、“すべての病変に局所治療が可能な3臓器以内5個以下の転移”としている。オリゴ転移の患者は、限られた転移箇所に対する局所治療により予後が改善する可能性がある。

本稿では、単発の脳転移により全身状態が低下した患者に対し脳転移摘出術実施後、薬物療法を行い長期奏効が得られている進行非小細胞肺がん (NSCLC) 症例を2例経験したので報告する。有症状の単発性脳転移を有する NSCLC 患者の治療戦略を検討する上で重要な報告と考える。

症例

症例 1. 50 歳男性、2020 年 9 月下旬から左上下肢不全麻痺が出現したため、10 月中旬に近医受診、脳卒中を疑われて当院紹介、緊急入院となった。

喫煙歴：20 本/日×30 年間。

既往歴：肺結核。

入院時現症と検査所見：Glasgow Coma Scale (GCS)；E4V5M6, ECOG Performance Status (PS) 3. 改訂 長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)；28/30 点。神経学的所見；口腔運動制限あり (口唇；横引き時、左側に運動範囲制限あり、頬の膨らまし可能。舌；左右運動の拙劣さあり。舌尖の挙上で下顎の代償あり)。Oral diadochokinesis；著明な歪みは無いが、舌尖音で下顎の代償あり。左半側空間無視 (入院 2 週間後出現)、左上下肢不全麻痺あり。入院時血液生化学検査で特記すべき異常所見を認めなかった (Table 1)。脳 MRI (Figure 1a) で右前頭・頭頂葉に周囲に広範な浮腫を伴う長径 47 mm 大の被膜と内部の出血を呈する腫瘍、胸部 CT (Figure 2a) で右肺上葉に長径 25 mm 大の結節を認めた。精査により、原発性肺がん 低分化癌 (Figure 3a) cT1cN0M1b；stage IVA (BRA) の診断を得た。入院 24 病日の HDS-R；17/30 点、oral diadochokinesis；舌音に歪みあり、連続発声でリズム低下、自由会話時の流暢性低下。25 病日に脳転移摘出術を行った。術後、HDS-R；28/30 点となり認知機能は著明に改善、また、注意機能、口腔運動制限、左半側空間無視も著明に改善した。脳転移摘出標本で低分化癌 (Figure 3b) EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性、ROS1 融合遺伝子陰性、BRAF V600E 遺伝子変異陰性、METex14 skipping 遺伝子変異

陰性、PD-L1 高発現 (90~100%) の診断を得た。2020 年 12 月からペムプロリズマブ (200 mg/body) による薬物療法を開始、4 コース後に水様性下痢 [Common Terminology Criteria for Advanced Events (CTCAE) Version 5.0 で grade 1] が出現した。ペムプロリズマブによる免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events；irAE) と考え、薬物療法を中止してプレドニゾロン (PSL) 30 mg 内服開始、下痢は改善したため PSL 10 mg まで漸減、現在も内服継続している。脳転移摘出術後 31 か月、ペムプロリズマブ最終投与後 27 か月経過した現在、原発巣は消失 (Figure 2b)、また再発や新たな転移を認めずに経過観察中である。

症例 2. 60 歳男性、2019 年 11 月初旬に痙攣、左の視野狭窄を主訴に前医受診、脳 MRI で腫瘍を指摘されて当院紹介、緊急入院となった。入院 3 病日から頭痛、8 病日から嘔気が出現した。

喫煙歴：20 本/日×40 年間。

既往歴：特記事項無し。

入院時現症と検査所見：GCS；E4V5M6, ECOG PS 2. 神経学的所見；左同名半盲あり。左半側空間無視あり。入院時血液生化学検査で CEA 高値 (17.9 ng/ml) を認めた (Table 1)。脳 MRI (Figure 1b) で右後頭葉に広範な浮腫を伴う長径 12 mm 大の結節、胸部 CT で左肺上葉舌区に長径 26 mm 大の結節、同一肺葉内に長径 7 mm 大の微小結節、右頸部リンパ節腫大、両側縦隔リンパ節腫大を指摘 (Figure 2c~2g)、進行肺がんが疑われた。入院 14 病日に脳転移摘出術実施、左同名半盲、左半側空間無視は著明に改善した。術後に行った経気管支肺生検、脳転移摘出標本、いずれにおいても腺癌 (Figure 3c, 3d) の診断であった。精査により、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性、ROS1 融合遺伝子陰性、BRAF V600E 遺伝子変異陰性、PD-L1 高発現 (60~70%) cT3N3M1c；stage IVB (BRA, LYM) の診断を得た。術後 11 病日に退院した。2020 年 1 月からカルボプラチン (AUC=5) + ペメトレキセド (500 mg/m²) + ペムプロリズマブ (200 mg/body) による薬物療法を開始した。脳転移摘出術後 43 か月、薬物療法開始後 41 か月経過した現在、左肺上葉舌区の結節は縮小、同一肺葉内の微小結節、右頸部リンパ節腫大、両側縦隔リンパ節腫大いずれも消失しており (Figure 2h~2l)、ペメトレキセド + ペムプロリズマブによる維持療法を継続している。

考察

症例 1, 2 は、いずれも形態診断とコンパニオン診断に必要な病理組織を得ること、また脳転移摘出による早急な機能予後を改善することを目的に手術を行うことになった。いずれも術前に脳転移周辺の高度な脳浮腫によ

Table 1. Laboratory Findings

Case 1.					
Biochemistry	Admission for brain metastasis	Just before antineoplastic therapy	Hematology	Admission for brain metastasis	Just before antineoplastic therapy
TP	6.6 g/dl	7.1 g/dl	WBC	10690/ μ l	7630/ μ l
ALB	4.3 g/dl	3.6 g/dl	neutrophil	-	66%
BUN	18.6 mg/dl	11.1 mg/dl	eosinophil	-	4%
Cre	0.66 mg/dl	0.67 mg/dl	basophil	-	0%
T-Bil	0.6 mg/dl	0.2 mg/dl	monophil	-	5%
AST	57 IU/l	13 IU/l	lymphocyte	-	25%
ALT	40 IU/l	16 IU/l	RBC	432×10^4 / μ l	383×10^4 / μ l
CPK	1532 U/l	36 U/l	Hb	13.6 g/dl	11.7 g/dl
LDH	406 U/l	216 U/l	Ht	38.7%	35.8%
Na	143 mEq/l	142 mEq/l	Plt	25.1×10^4 / μ l	40.6×10^4 / μ l
K	3.2 mEq/l	4.5 mEq/l	Tumor marker		
Cl	103 mEq/l	105 mEq/l	CEA	1.1 ng/ml	1.2 ng/ml
Ca	8.3 mg/dl	9.0 mg/dl	CA19-9	11.1 U/ml	10.1 U/ml
CRP	2.68 mEq/l	1.89 mEq/l			
Case 2.					
Biochemistry	Admission for brain metastasis	Just before antidrug therapy	Hematology	Admission for brain metastasis	Just before antidrug therapy
TP	6.8 g/dl	6.9 g/dl	WBC	10930/ μ l	10060/ μ l
ALB	3.9 g/dl	3.7 g/dl	neutrophil	61%	61%
BUN	16.7 mg/dl	12.3 mg/dl	eosinophil	5%	0%
Cre	0.80 mg/dl	0.72 mg/dl	basophil	1%	0%
T-Bil	0.2 mg/dl	0.4 mg/dl	monophil	5%	7%
AST	16 IU/l	12 IU/l	lymphocyte	28%	32%
ALT	25 IU/l	15 IU/l	RBC	456×10^4 / μ l	411×10^4 / μ l
CPK	139 U/l	35 U/l	Hb	13.2 g/dl	12.0 g/dl
LDH	164 U/l	176 U/l	Ht	38.9%	35.3%
Na	137 mEq/l	141 mEq/l	Plt	33.1×10^4 / μ l	39.1×10^4 / μ l
K	4.5 mEq/l	4.2 mEq/l	Tumor marker		
Cl	103 mEq/l	104 mEq/l	CEA	17.9 ng/ml	13.7 ng/ml
Ca	9.3 mg/dl	9.2 mg/dl	CA19-9	-	17.1 U/ml
CRP	0.53 mEq/l	1.98 mEq/l			

る神経症状や頭蓋内圧亢進症状に対し浸透圧利尿薬を使用した。結果的に、PD-L1 検査とマルチ遺伝子検査を行うに十分な検体を得ることができ、また機能予後と全身状態の著明な改善を得て薬物療法に繋げることが可能であった。

この度の2例において長期奏効が得られている理由として、①オリゴ転移であったこと、②脳転移摘出術時に腫瘍をほぼ一塊で摘出できたこと、③脳転移摘出により脳神経症状を制御でき、全身状態が改善したため適切な薬物療法を通院で行えたこと、④PD-L1 高発現でICIが奏効したこと、などを挙げることができる。

初発でオリゴ転移状態である“synchronous オリゴ転移”のNSCLCを抽出したメタアナリシスでは、局所治療(外科的切除または放射線療法)により、重篤な有害事象のリスクを増加させることなく、全生存期間(OS)や無

増悪生存期間(PFS)を改善すると報告された。²

また、単発性脳転移を有する固形癌患者を対象とした手術と手術+全脳照射とのランダム化比較試験において、OSに有意差は認められず、手術単独群のOS中央値は約10か月、頭蓋内無増悪期間中央値は約6か月であった。³成人転移性脳腫瘍ガイドラインにおいて、単発の転移性脳腫瘍に対する治療として、全摘出可能な腫瘍では腫瘍摘出術+全脳照射を行うこと、もしくは、全脳照射に加えて定位放射線照射(stereotactic irradiation; STI)を行うことを推奨している。⁴本稿の2症例は、いずれも脳転移摘出術時に腫瘍をほぼ一塊で摘出できたこと、術後の脳MRIで腫瘍組織の残存を示唆する造影効果を認めなかったこと(Figure 1c, 1d)、以上から脳転移摘出後に全脳照射を追加しなかった。脳転移摘出後に腫瘍の残存が疑われた場合はSTIを行った後に全脳照射を加

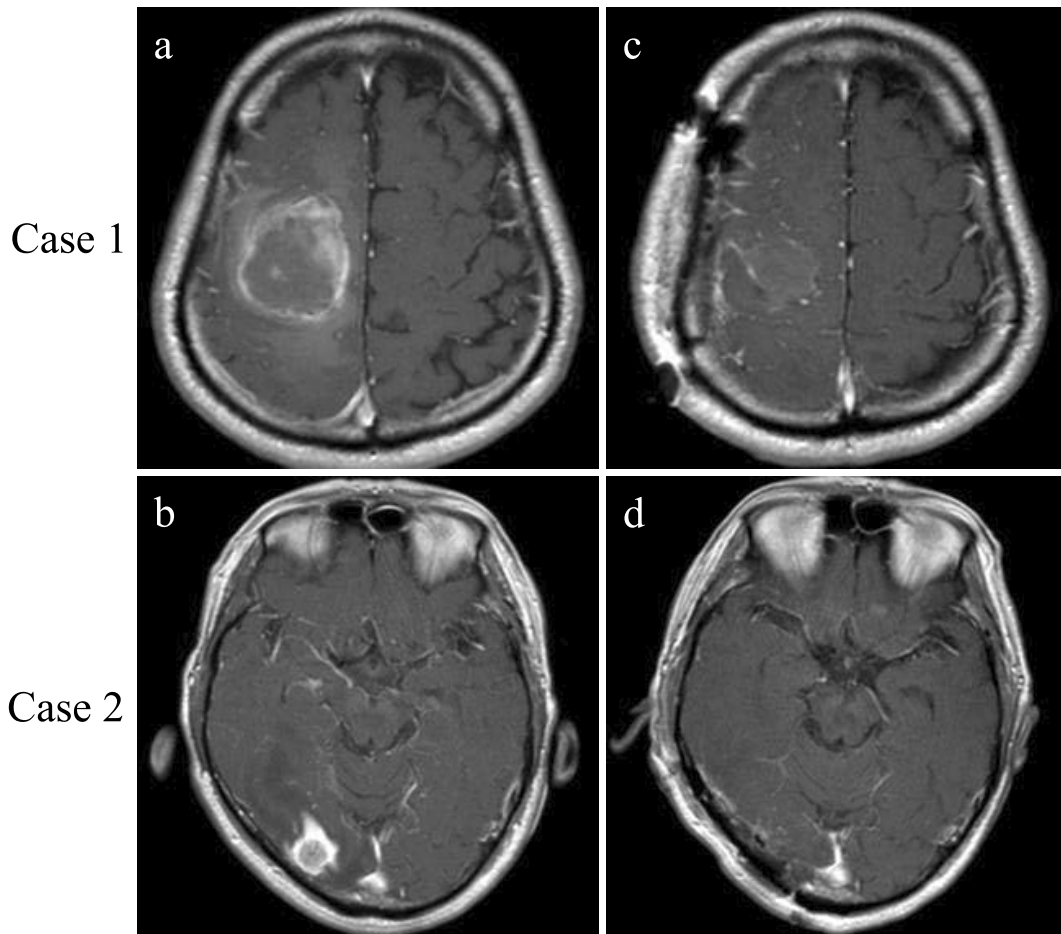


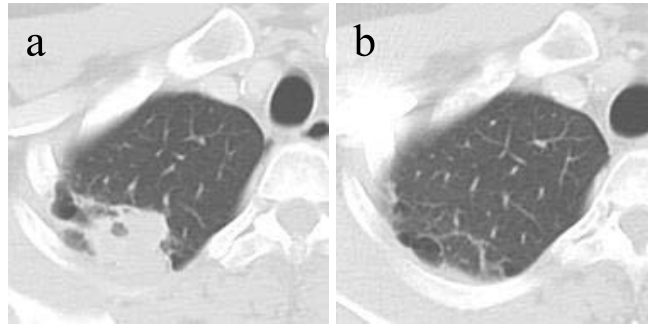
Figure 1. A serial evaluation of brain MRI findings in Case 1 and 2. Solitary brain metastases in Case 1 (a) and 2 (b) before surgical resection. No residual hyperstained tumor can be seen in Case 1 (c) or 2 (d) immediately after surgical resection.

えてから薬物療法を行うのが適切かもしれない。脳転移に対する手術やSRS (stereotactic radiosurgery) に全脳照射を追加すると、局所制御には有効であると考えられるが、一方では生存には寄与せず、認知機能低下などの有害事象も懸念されることが報告されている。⁵⁻⁸ 近年の臨床腫瘍学の発展、特に分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬 (immune-checkpoint inhibitor ; ICI) の新規薬物療法の登場によって進行NSCLCの予後は改善している。脳転移を有する進行NSCLCに対する治療方針を決定する際の評価項目として、OSや脳転移制御率だけでなく神経学的予後に対する配慮も重要である。手術やSRSに全脳照射を追加するかしないかについては、腫瘍の大きさや性状、手術所見や画像所見などを考慮して検討することが望ましい。

症例1, 2, いずれもPD-L1高発現であった。症例1は、脳転移摘出後に左上肢機能が全廃、左下肢機能障害が残存、薬物療法開始時にPS2であったため、一次治療

としてICI単剤による薬物療法を選択した。薬物療法開始後に出現したgrade1の下痢に対し、ICI中止の上、3週間整腸剤を内服したが下痢は改善しなかったためirAEを疑った。左不全片麻痺の患者は独居で下痢に難渋していたため、PSL治療を開始した。2018年に我々は、irAEがPSL治療により速やかに改善した症例において、ICI再投与により多彩なirAEの併発を起こしたこと、またPSL漸減治療後にPSLを中止したところ、irAEが再燃したため、再びPSL漸減後に10mg/日を継続して病勢とirAE再燃を制御した経験を報告している。⁹ 我々は、症例1において日本臨床腫瘍学会のガイドライン¹⁰が推奨する記載内容よりも慎重に対応している。症例1がペムプロリズマブ最終投与後約27か月経過した現在も病勢進行することなく左不全片麻痺が残存しつつも自立した生活を送っている結果は、本症例での我々の対応を支持するものであると考える。後に、脳転移摘出標本を用いてオンコマイン Dx Target Test マルチCDx

Case 1



Case 2

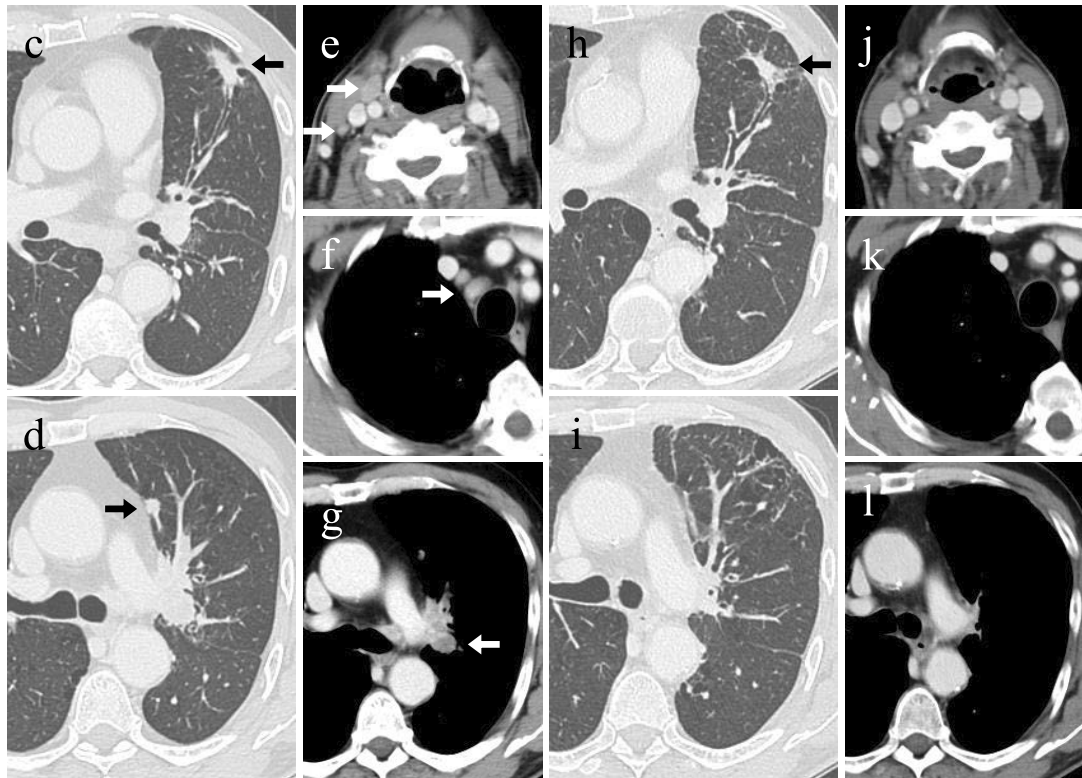


Figure 2. An evaluation of chest CT findings in Case 1 and 2. The primary lung lesion in Case 1 before treatment (a). This lesion disappeared after treatment (b) with pembrolizumab. The primary lung lesion in Case 2 before treatment (c). This lesion shrank after chemo-immunotherapy (h). Intrapulmonary nodule, neck lymph node swelling and bilateral lymph node swelling in Case 2 before treatment (d-g); these lesions disappeared after chemo-immunotherapy (i-l).

システム (ODxTT) において *RET* 融合遺伝子陰性、*KRAS* G12C 遺伝子変異陽性を確認、*therascreen KRAS* 変異検出キット RGQ「キアゲン」でも *KRAS* G12C 遺伝子変異陽性を確認した。

米国 Food and Drug Administration (FDA) のプール解析で、*KRAS* G12C 陽性患者に対する一次治療で ICI を単独投与した場合、OS 中央値は 11.8 か月 [95% 信頼区間 (CI) : 8.2~NE]、奏効率は 33% (95% CI : 20~49) であったと報告された。¹¹

症例 2 は、脳転移摘出後、視力良好で視野欠損も認めず、麻痺の残存を認めなかった。薬物療法開始時 PS 0

であったため、一次治療として ICI+殺細胞性抗がん剤による薬物療法を選択した。後に、脳転移摘出標本を用いて ArcherMET により *MET*ex14 skipping 遺伝子変異陰性、また ODxTT により *RET* 融合遺伝子陰性、*KRAS* G12C 遺伝子変異陰性を確認した。米国 FDA は、進行 NSCLC の一次治療としての ICI±化学療法 (chemo) を評価した無作為化試験 12 件のデータをプール解析し、PD-L1 発現 50% 以上の患者について検討、OS 中央値は ICI+chemo 群が 25.0 か月、ICI 群が 20.9 か月、ハザード比 (HR) : 0.82 (95% CI : 0.62~1.08) であった。PFS 中央値は ICI+chemo 群が 9.6 か月、ICI 群が 7.1 か月、

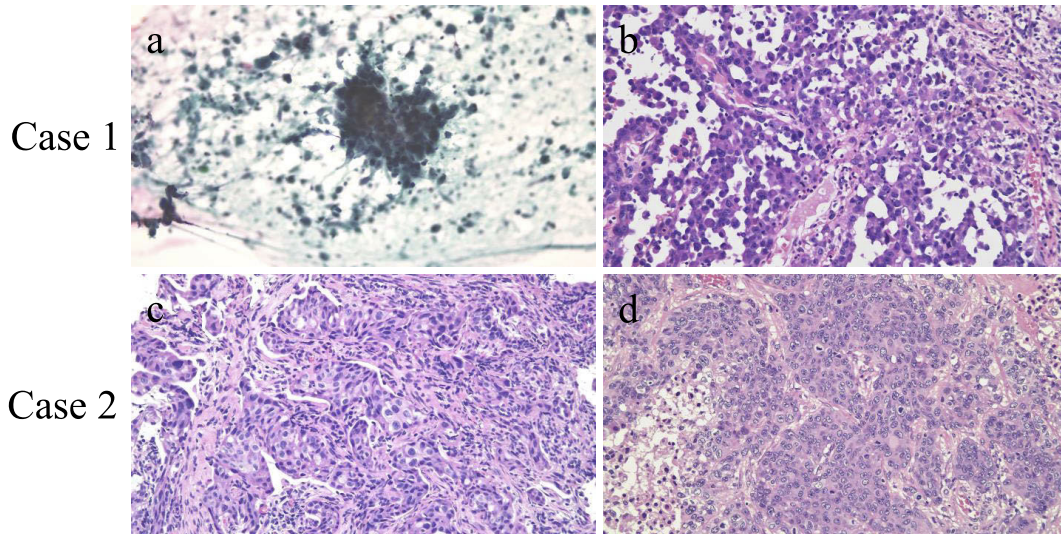


Figure 3. (a) Cytology sample (malignant cells; Papanicolaou stain, low magnification) obtained by transbronchial brushing and (b) tissue of brain metastasis (poorly differentiated carcinoma; hematoxylin and eosin stain, low magnification) obtained by surgical resection of Case 1. (c) Tissue (adenocarcinoma; hematoxylin and eosin stain, low magnification) obtained by a transbronchial lung biopsy and (d) tissue of brain metastasis (adenocarcinoma; hematoxylin and eosin stain, low magnification) obtained by surgical resection of Case 2.

HR : 0.69 (95%CI : 0.55~0.87) であった。奏効率は ICI + chemo 群が 61%, ICI 群が 43%, オッズ比 : 1.2 (95% CI : 1.1~1.3) であった。¹² PD-L1 発現 50% 以上に対する薬物療法として ICI+chemo の意義が議論されてきたが、OS は ICI+chemo 群が ICI 群に比べて良好な傾向であること、PFS と奏効率は ICI+chemo 群が ICI 群に比べて良好であること、以上から PD-L1 発現 50% 以上に対する薬物療法として ICI+chemo は意義のある治療選択肢の一つであると考えられる。症例 2 は、脳転移摘出術後 43 か月、薬物療法開始後 41 か月が経過した現在も肺がん治療と仕事を両立している。

この度の我々の報告は、有症状の単発性脳転移摘出術後に薬物療法を行うことにより長期生存が得られることを明らかにした報告であり、今後、類似の症例に対する治療計画を考える上で極めて重要と思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：池田徳彦 [奨学 (奨励) 寄附金などの総額] 日本イーライリリー

REFERENCES

- 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.
- Wu Y, Verma V, Liang F, Lin Q, Zhou Z, Wang Z, et al. Local Consolidative Therapy Versus Systemic Therapy Alone for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114:635-644.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998;280:1485-1489.
- 日本脳腫瘍学会. 成人転移性脳腫瘍ガイドライン 改訂 2 版. 2019.
- Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:2483-2491.
- Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1037-1044.
- Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol.* 2013;31:65-72.
- Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:401-409.

9. 西條天基, 田中彰彦, 伊藤哲思, 池田徳彦. ニボルマブ投与後に腸炎, 肝機能障害に加え好中球減少を発症した1症例. 肺癌. 2018;58:996-1000.
10. 日本臨床腫瘍学会. 編集. がん免疫療法ガイドライン第2版. 東京: 金原出版; 2019.
11. Nakajima EC, Ren Y, Vallejo JJ, Akinboro O, Mishra-Kalyani PS, Larkins EA, et al. Outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors with or without chemotherapy according to KRAS mutational status and PD-L1 expression in patients with advanced NSCLC: FDA pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl):Abstr 9001.
12. Akinboro O, Vallejo JJ, Nakajima EC, Ren Y, Mishra-Kalyani PS, Larkins EA, et al. Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score \geq 50%: FDA pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl):Abstr 9000.