

## ●症 例

## 脳転移のみを繰り返し、ペムブロリズマブ併用化学療法が奏効したオカルト肺癌

伊藤 光佑\* 藤井 哲哉 原田 美沙  
水津 純輝 村川 慶多 上原 翔

要旨：48歳女性。歩行障害、頭痛を契機に脳腫瘍と診断され、手術標本の病理診断で肺癌の脳転移と診断された。CT、PET-CTでは原発巣を同定できなかった。術後3ヶ月で脳腫瘍の再発を認め、再手術が施行されたが同様の組織診断であった。PD-L1 TPS 100%と高発現であり、シスプラチン (cisplatin) + ペメトレキセド (pemetrexed) + ペムブロリズマブ (pembrolizumab) 併用化学療法を施行した。4コース終了後、右肺上葉の小結節を切除したが癌組織を認めなかった。脳転移巣を認め、化学療法が奏効したオカルト肺癌の報告は稀である。

キーワード：オカルト肺癌，脳転移，原発不明癌

Occult lung cancer, Brain metastasis, Cancer of unknown primary

## 緒 言

転移巣を認めるが原発巣が同定できないオカルト癌において最も頻度が高いのは肺癌とされているが、脳転移のみで発症する症例は稀である。今回、脳転移を繰り返し、局所治療後にペムブロリズマブ (pembrolizumab) 併用化学療法を施行したオカルト肺癌を経験したので報告する。

## 症 例

患者：48歳，女性。

主訴：頭痛，左下肢脱力感。

既往歴：46歳，右自然気胸術後。

喫煙歴：1日10本×28年。

現病歴：20XX年2月末より頭痛，左下肢脱力感が出現し，増悪したため3月15日，前医へ救急搬送された。頭部造影CT，造影MRIで右頭頂葉に脳腫瘍を示唆するリング状に造影される2cm大の腫瘍を認めた (Fig. 1)。右頭頂開頭腫瘍摘出術を施行され，手術標本では低分化腺癌や多形癌が強く疑われ，thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 免疫染色が陽性であった (Fig. 2)。肺癌の脳転

移が疑われ，4月16日に当科を紹介受診した。

紹介後経過：血液検査で腫瘍マーカー (CEA, CYFRA, SLX, SCC抗原, ProGRP) は基準値内であった。胸腹部造影CTでは右肺尖部に小結節を認めたが，PET-CTでFDGの集積はSUVmax 1.15とわずかであった。甲状腺やその他の臓器に原発を示唆する所見は認めなかった。原発臓器に関して病理による再検討を行った。鑑別すべき疾患として甲状腺癌およびTTF-1陽性脳腫瘍を検討したが，前者はPET-CT，造影CTで甲状腺に病変を認めないこと，甲状腺癌の脳転移は稀であること，脳の手術標本で腺癌または多形癌を示唆する病理診断を得たこと

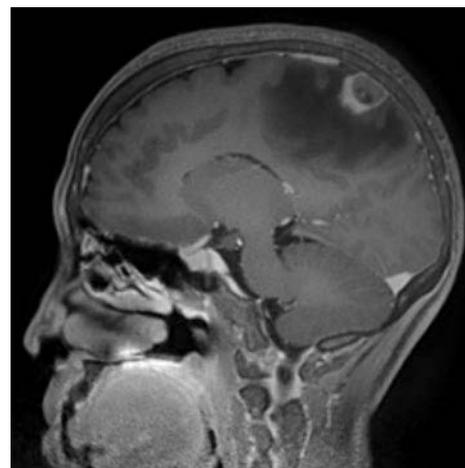


Fig. 1 Brain contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) showed a tumor in the right parietal lobe and cerebral edema around the tumor.

連絡先：伊藤 光佑

〒755-0241 山口県宇部市東岐波685

国立病院機構山口宇部医療センター呼吸器内科

\*現所属：山口県済生会下関総合病院呼吸器内科

(E-mail: shoji\_dayo\_ito\_chigauyo@yahoo.co.jp)

(Received 2 Mar 2023/Accepted 13 Jun 2023)

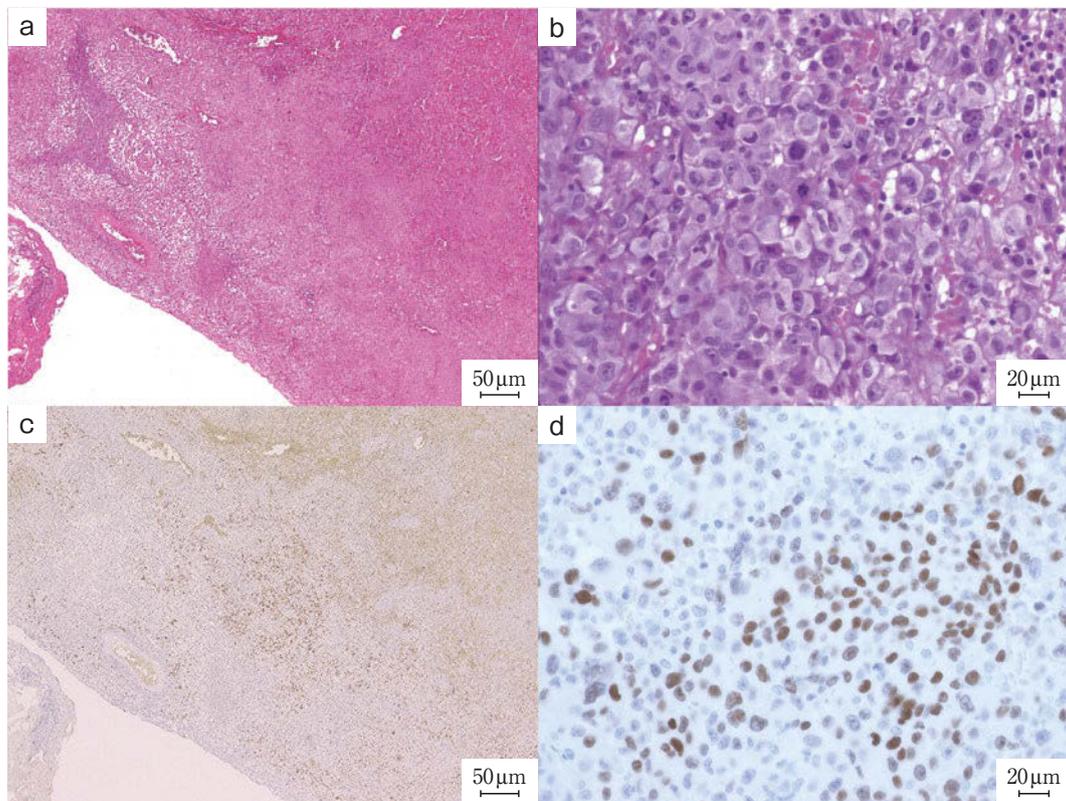


Fig. 2 Microscopic findings of metastatic carcinoma of the brain before visiting our hospital. (a, b) Poorly differentiated adenocarcinoma or pleomorphic carcinoma (hematoxylin-eosin staining:  $\times 4$ ,  $\times 40$ ). (c, d) Thyroid transcription factor-1 (TTF-1): positive ( $\times 4$ ,  $\times 40$ ).

から、否定的と考えた。後者については上皮性腫瘍を示唆するCAM5.2およびClaudin 4が陽性であること、GFAP, S-100, CD34, D2-40等の免疫染色を追加したが陰性であった (Fig. 3) ため、TTF-1陽性脳腫瘍の可能性は低いと考えられた。また、画像的にも再検討したが、TTF-1陽性脳腫瘍の好発部位である間脳腹側に腫瘍は認めなかった。したがって、肺原発癌の脳転移として治療する方針とした。術後定位放射線治療を合計30Gy施行し、経過観察した。術後3ヶ月で左大腿の痺れが出現し、頭部MRIで右頭頂葉の腫瘍の再発を認めた (Fig. 4)。腫瘍摘出術後、腫瘍切除部位にサイバーナイフを施行した。切除標本の病理組織像は初発の腫瘍と同様であった。ドライバー遺伝子はepidermal growth factor receptor (*EGFR*) 遺伝子変異 (リアルタイムPCR法), anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) 融合遺伝子 (高感度IHC法), *ROS1* 融合遺伝子 (リアルタイムPCR法) がいずれも陰性であった。PD-L1 tumor proportion score (TPS) 100%と高発現であったため、シスプラチン (cisplatin) + ペメトレキセド (pemetrexed) + ペムプロリズマブの併用化学療法を開始した。4コース終了後、右肺尖部の小結節がわずかに縮小したようにみえた (Fig. 5) ため、原発巣

である可能性を考慮して、患者に十分に説明したうえで右肺上葉切除術を施行した。小結節の病理組織像はElastica van Gieson (EVG) 染色で腫瘍組織を認めなかった (Fig. 6)。好中球減少が遷延したことから、5コース目以降はペムプロリズマブ単剤で維持療法を継続した。6コース目施行後に甲状腺機能低下症を認め、レボチロキシン (levothyroxine) を開始したが薬疹を発症したため、化学療法は終了した。定期的な頭部MRIおよび胸腹部CTで経過観察中であるが、化学療法開始後、41ヶ月の時点で再発を認めていない。

## 考 察

オカルト癌 (原発不明癌) の定義は組織学的に確定された転移性腫瘍で標準的な治療前評価において原発巣を特定できないものとされる<sup>1)</sup>。オカルト癌の頻度は悪性腫瘍全体の3~5%に上り<sup>2)</sup>、最もよく認められる転移臓器は肺、リンパ節、骨または肝臓とされている<sup>3)~5)</sup>。組織型は腺癌が最も多く、原発巣は肺が最も多い<sup>3)~4) 6)</sup>。非小細胞肺癌ではこれまでにオカルト肺癌の報告は複数認めるが、脳転移のみで発症した症例報告は少ない。検索しうる限り、脳転移の診断時に臨床的に肺癌が同定できなかった

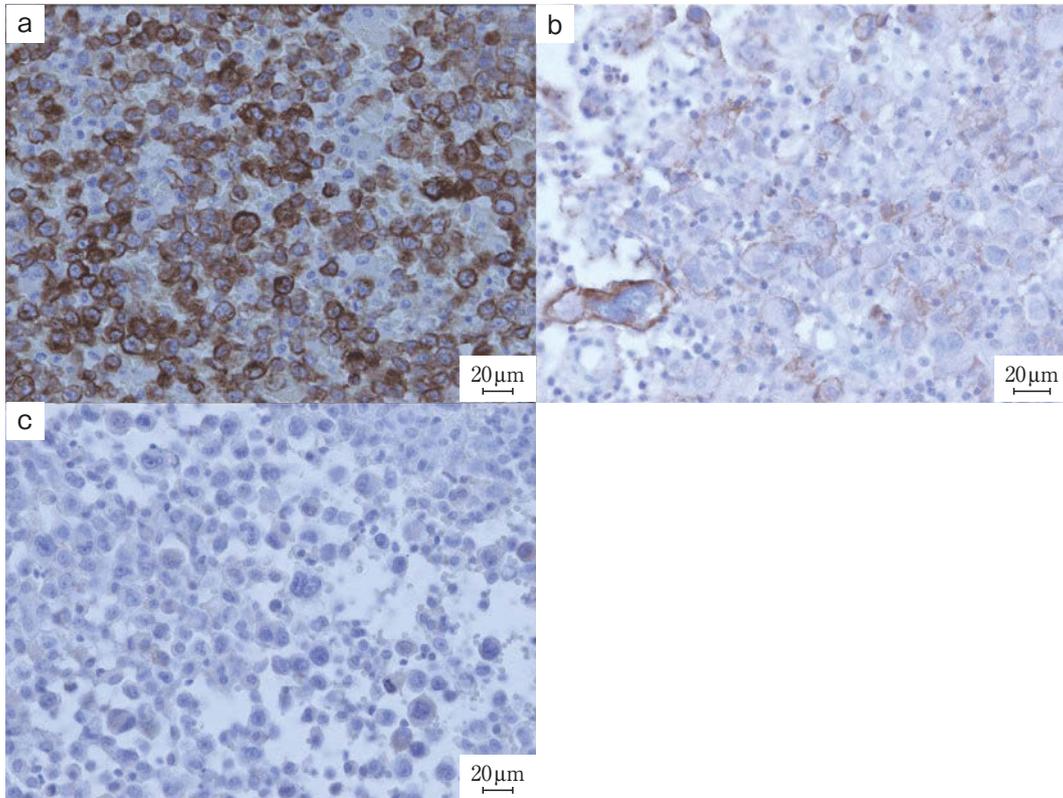


Fig. 3 Microscopic findings of metastatic carcinoma of the brain after visiting our hospital. (a) CAM5.2: positive ( $\times 40$ ). (b) Claudin 4: positive ( $\times 40$ ). (c) Glial fibrillary acidic protein (GFAP): negative ( $\times 40$ ).

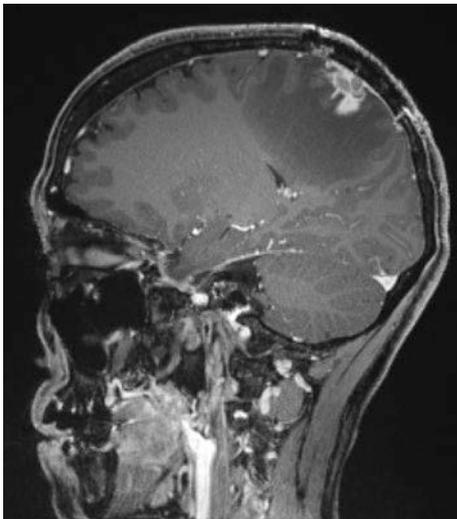
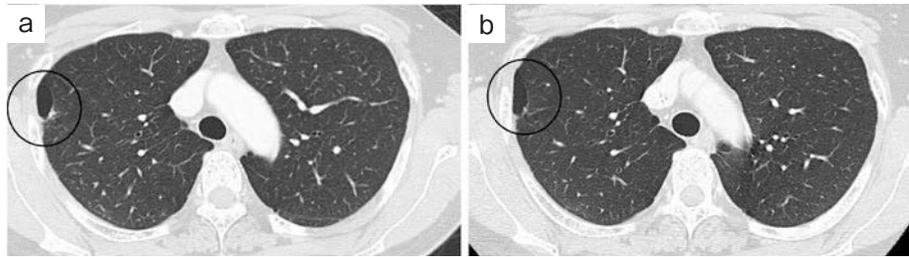


Fig. 4 Brain MRI 3 months after resection showed a recurrent tumor in the right parietal lobe.

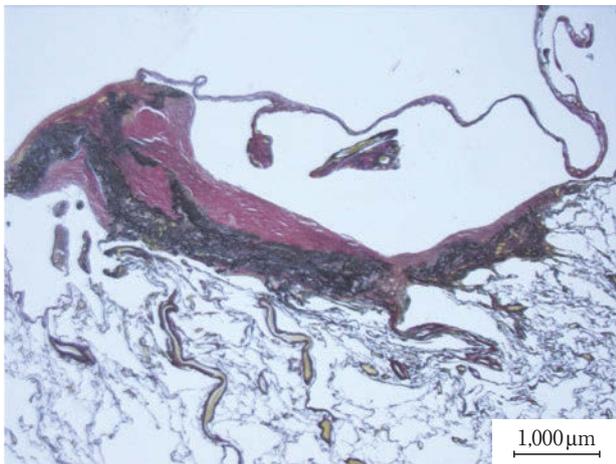
のは3例のみであり<sup>7)~9)</sup>、本症例は稀な症例と考えた。

本症例では、脳転移に対する局所治療後に化学療法をするか否か判断に迷った。近似する病態として脳にオリゴ転移を有する肺癌を検討すると、Endoらの報告では脳にオリゴ転移を認めた胸腔内病期 I~II 期非小細胞肺癌

において、原発巣と転移巣を完全切除できた9例中8例が2年以内に再発を認めたが、原発巣が最小の14mmであった症例は2年以上無再発であった<sup>10)</sup>。また、Waqarらの報告では、脳転移を有する non-small cell lung cancer (NSCLC) において原発巣切除後の T1/T2 かつ N0/N1 症例の2年生存率は45.5%であり、そのなかでも遠隔転移巣を切除できた症例の2年生存率は53.2%まで上昇する<sup>11)</sup>。また、2020年に報告された脳転移を有する PD-L1 陽性非小細胞肺癌を対象としたペムプロリズマブの治療効果を検証した第II相試験において、非小細胞肺癌37例におけるペムプロリズマブの脳転移に対する奏効率は29.7%であり、2年生存率は34%であった<sup>12)</sup>。これらのことから本症例は脳腫瘍に対する局所治療のみで根治できない可能性はあるが、再発した場合にも化学療法の効果は一定程度期待できると考えた。本症例では患者と話し合い、初発時には局所治療のみで経過観察としたが、再発したためペムプロリズマブ併用化学療法を施行した。なお、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 中枢神経悪性腫瘍ガイドライン2022では、全身制御が良好で全身化学療法の選択肢がある場合、単発の再発脳転移に対する手術療法は推奨されているが、放射線治療と化学療法の組み合わせや順序についてはデータが不足して



**Fig. 5** Chest computed tomography (CT) findings. (a) Chest CT before chemotherapy showed a small nodule on the bulla in the right upper lobe (circle). (b) After four courses of chemotherapy, the nodule had reduced slightly (circle).



**Fig. 6** Microscopic findings of the lung nodule. Elastica van Gieson (EVG) staining showed elastic fibers and collagen fibers of the lesion in contact with the cyst.

おり、議論の余地があるとされている<sup>13)</sup>。

本症例はTTF-1陽性脳腫瘍も鑑別に挙げた。TTF-1陽性脳腫瘍の好発部位は間脳腹側であり、WHO分類第5版においてtumors of the sellarに分類されるpituicytoma, granular cell tumour of the sellar region, spindle cell oncocytomaが核内にTTF-1を発現していることが明記されており<sup>14)</sup>、第三脳室および鞍上部に発生するchordoid gliomaもTTF-1陽性になることが報告されている<sup>15)</sup>。本症例の脳腫瘍は頭頂部に発生していることからこれらの腫瘍は否定的と考えた。

本症例は現時点で再発を認めず、治療は奏効していると考え。脳転移を認め、化学療法が奏効したオカルト肺癌の報告は稀である。

本症例は肺の原発巣を同定できていないが、中島らは診断時に脳転移巣のみを認め、7年後に原発巣が顕在化したオカルト肺癌を報告している<sup>8)</sup>。本症例も今後、原発巣が顕在化する可能性があると考えており、長期間慎重に経過観察する予定である。

謝辞：本症例の病理診断についてご指導いただきました株式

会社キューリン病理部門 村上知之先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

### 引用文献

- 1) National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): occult primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 3. 2023. 2022.
- 2) Pavlidis N, et al. Cancer of unknown primary site. *Lancet* 2012; 379: 1428-35.
- 3) Didolkar MS, et al. Metastatic carcinomas from occult primary tumors. *Ann Surg* 1977; 186: 625-30.
- 4) Greager JA, et al. Metastatic cancer from an undetermined primary site. *J Surg Oncol* 1983; 23: 73-6.
- 5) Holmes FF, et al. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer* 1970; 26: 816-20.
- 6) Altman E, et al. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 1986; 57: 120-4.
- 7) Harrison ML, et al. Prolonged survival in a patient with an occult primary small-cell lung cancer and a solitary brain metastasis at diagnosis. *Intern Med J* 2002; 32: 621-2.
- 8) 中島康裕, 他. 脳転移巣の出現から7年後に顕在化した潜在性肺癌の1例. *肺癌* 2017; 57: 838-42.
- 9) Kahveci R, et al. Miliary brain metastases from occult lung adenocarcinoma: radiologic and histopathologic confirmation. *J Neurosci Rural Pract* 2012; 3: 386-9.
- 10) Endo C, et al. A prospective study of surgical procedures for patients with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 258-64.
- 11) Waqar SN, et al. Non-small-cell lung cancer with brain metastasis at presentation. *Clin Lung Cancer*

- 2018; 19: e373-9.
- 12) Goldberg SB, et al. Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 655-63.
  - 13) National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): central nervous system cancers. Version 2. 2022.
  - 14) Louis DN, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. 5<sup>th</sup> ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2021.
  - 15) Bielle F, et al. Chordoid gliomas of the third ventricle share TTF-1 expression with organum vasculosum of the lamina terminalis. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 948-56.

### Abstract

#### **A case of occult lung cancer with recurrent brain metastasis successfully treated with pembrolizumab-based chemotherapy**

Kosuke Ito\*, Tetsuya Fujii, Misa Harada, Junki Suizu,  
Keita Murakawa and Sho Uehara

Department of Respiratory Medicine, National Hospital  
Organization Yamaguchi Ube Medical Center

\* Present address: Department of Respiratory Medicine,  
Yamaguchi-ken Saiseikai Shimonoseki General Hospital

A 48-year-old woman was diagnosed with a brain tumor after experiencing gait disturbance and headache. A craniotomy was performed, and the brain tumor was discovered to be poorly differentiated adenocarcinoma or pleomorphic carcinoma. The pathological examination suggested primary lung cancer but whole-body computed tomography and positron emission tomography failed to detect the primary lesion. Three months after surgery, a local recurrence of the brain tumor was found, and the patient underwent reoperation that led to a similar histological diagnosis that revealed a high PD-L1 tumor proportion score (100%). She was treated with cisplatin + pemetrexed + pembrolizumab combination chemotherapy. After four courses of chemotherapy, a small nodule was resected from the upper lobe of the right lung, and no malignant tissue was detected on pathological examination. Pembrolizumab maintenance therapy was discontinued after two courses of chemotherapy due to adverse events. She has been well with no evidence of recurrence for 41 months.