

●症 例

化学免疫療法後にサルベージ手術を行い完全奏効が確認された肺腺癌の1例

岩崎 史^a 宮内 栄作^a 井上 千裕^b
 杉浦 久敏^a 野津田泰嗣^c 岡田 克典^c

要旨：近年，進行癌において，原発巣以外の転移個数が少ないoligometastasisと呼ばれる概念が注目されている。今回我々は，肺転移，脳転移を伴う進行肺腺癌に対して，定位放射線治療と薬物療法を行い，唯一残存した右上葉原発腫瘍切除を実施した1例を経験した。切除された病変は病理学的完全奏効が確認されたため，無治療経過観察を行っているが，術後3年間にわたり再発なく経過している。進行肺癌に集学的治療を行い病理学的完全奏効が確認され長期生存が得られた症例は希少であり，今後症例の蓄積と検討が望まれる。
 キーワード：肺癌，免疫療法，サルベージ手術，オリゴメタスタシス，定位放射線治療

Lung cancer, Immunotherapy, Salvage surgery, Oligometastasis, Stereotactic radiosurgery

緒 言

進行期非小細胞肺癌に対する免疫療法は，従来の化学療法と比較して良好な成績であり，症例によっては5年以上の長期生存が期待される。また，少数の遠隔転移を有する進行期非小細胞肺癌患者に対して，薬物療法に局所療法を追加することで予後を改善することが期待されているが，進行肺癌におけるエビデンスは十分ではない。今回我々は進行期肺腺癌に対して，転移性脳腫瘍への放射線照射，免疫チェックポイント阻害薬を含む薬物療法導入後に残存した原発巣のサルベージ手術を実施し，病理学的完全奏効を確認し，3年間無再発を維持している希少な1例を経験したことから，文献的考察を含め報告する。

症 例

患者：54歳，男性。

主訴：記憶障害，右上下肢の感覚障害および運動障害。

既往歴：気胸，大腸腺腫，食道裂孔ヘルニア，高尿酸血症。

生活歴：タバコ10本×30年。

職業歴：ソフトウェアエンジニア。

家族歴：母；子宮癌，父方祖父；胃癌。

現病歴：20XX年4月上旬より記憶障害，右上下肢運動・感覚障害が出現し，前医を受診した。精査の結果，原発性肺癌，転移性脳腫瘍疑いとなり当科に紹介され，精査加療目的に入院した。

入院時現症：身長184.0cm，体重92.9kg，JCS (Japan Coma Scale) 0，血圧107/76mmHg，脈拍62回/分・整，SpO₂ 97% (室内気)，表在リンパ節を触知しない。眼瞼結膜に貧血を認めない。眼球結膜に黄疸を認めない。心音・呼吸音に異常音を聴取しない。腹部平坦・軟，圧痛を認めない。皮膚所見を認めない。右上下肢にMMT (manual muscle testing) 4の脱力を認めた。

入院時検査所見：WBC 6,400/μL (Neut 62.0%)，Hb 15.3g/dL，Plt 24.9×10⁴/μL，AST 14U/L，ALT 14U/L，LDH 172U/L，BUN 14mg/dL，Cre 0.92mg/dL，Na 143mmol/L，K 5.2mmol/L，Cl 105mmol/L，CRP 0.46mg/dL，CEA 40.8ng/mL，CA19-9 12.9U/mL，SCC 1.2ng/mL。

体幹部造影CT (Fig. 1)：右肺S²縦隔側に27mm大の結節影を認めた。左肺S¹⁺²縦隔側に20mm大の結節影を認めた。薬物療法により，左肺尖部の結節影は完全奏効が得られ消失し，右上葉結節影は部分奏効の縮小が確認された。頭部MRI (Fig. 2)：左頭頂葉に30mm大の，周囲に浮腫を伴った腫瘍性病変を認めた。定位放射線治療 (サイバーナイフ) および薬物療法後，左頭頂葉の病変は著明に縮小した。

病理組織診 (Fig. 3)：CTガイド下生検検体では右上葉

連絡先：岩崎 史

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

^a 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野

^b 同 医学系研究科医科学専攻病理病態学講座病理診断学分野

^c 東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野

(E-mail: chikashi.iwasaki@rm.med.tohoku.ac.jp)

(Received 8 May 2023/Accepted 30 Aug 2023)

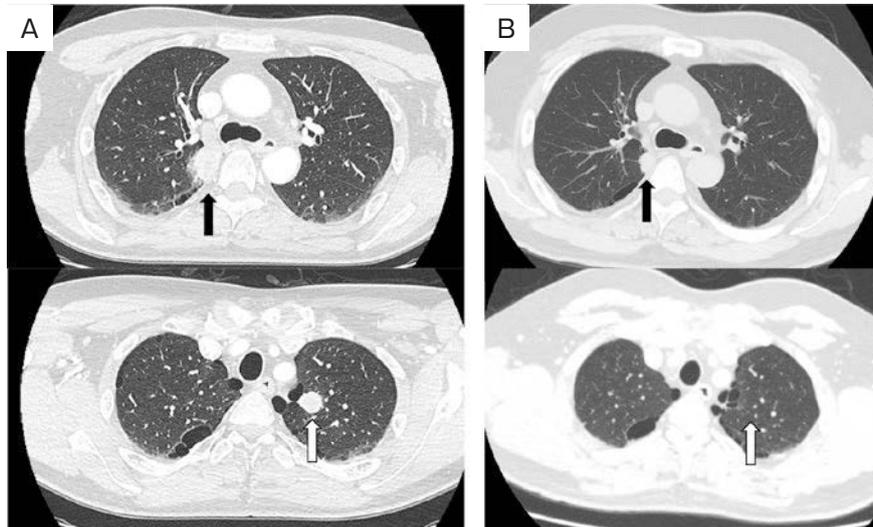


Fig. 1 Contrast-enhanced chest CT findings. (A) A 27-mm nodule shadow was seen on the mediastinal side of S² of the right lung (black arrow), and a 20-mm nodule shadow was seen on the S¹⁺² mediastinal side of the left lung (white arrow). (B) After radiation and chemoimmunotherapy, the right upper lobe nodule (black arrow) shrank, and the left pulmonary apex nodule (white arrow) markedly decreased in size.

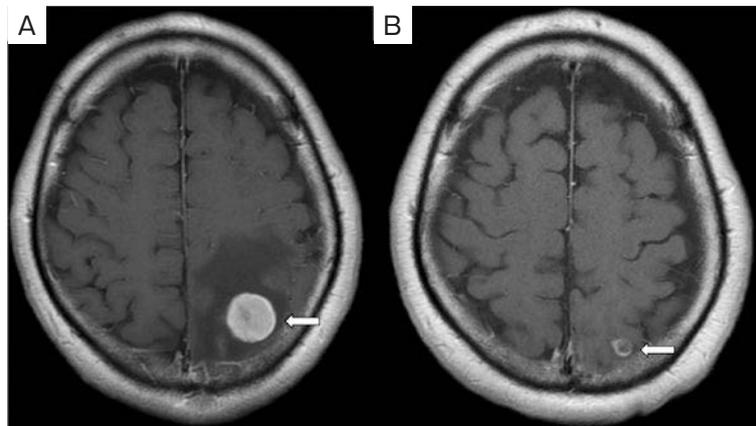


Fig. 2 Brain MRI findings. (A) A 30-mm tumor lesion with edematous changes was found in the left parietal lobe. (B) After stereotactic radiosurgery and chemoimmunotherapy, the tumor shrank markedly (arrows).

原発巣は大小不同の不整形濃染核を有する異型多角形細胞が充実性に増殖していた。免疫染色ではTTF-1 (+), Napsin A (+), p40 (-), CK5/6 (-)を示し、肺腺癌と診断された。組織検体によるリアルタイムPCR法でEGFR遺伝子変異は陰性であり、免疫組織化学染色でALK融合蛋白は陰性であった。ROSI遺伝子転座およびBRAF遺伝子変異は検体量が不足しており評価不能であった。また、腫瘍細胞のPD-L1 (22C3)は低発現 [TPS (tumor proportion score) 50%未満]であった。薬物療法後に行われた原発巣のサルベージ手術検体のhematoxylin-eosin標本では、生存しうると判断される腫瘍細胞は

見いだされなかった。腫瘍全体にわたって広範な凝固壊死が認められコレステリン裂隙の形成を伴っていた。

臨床経過：入院後、CTガイド下生検を行い、右上葉肺腺癌と診断した (Fig. 3A)。ドライバー遺伝子異常は陰性で、臨床病期はcT1cN0M1c (PLU, BRA) Stage IVBであった。左頭頂葉後下部の症候性転移性脳腫瘍は定位放射線治療の適応と判断し、サイバーナイフ35.1Gy (11.7Gy/3回)を実施した (Fig. 2)。20XX年6月より初回治療としてシスプラチン (cisplatin)、ペメトレキセド (pemetrexed)、ペムブロリズマブ (pembrolizumab)による薬物療法を開始した。4サイクルの導入療法を経て、

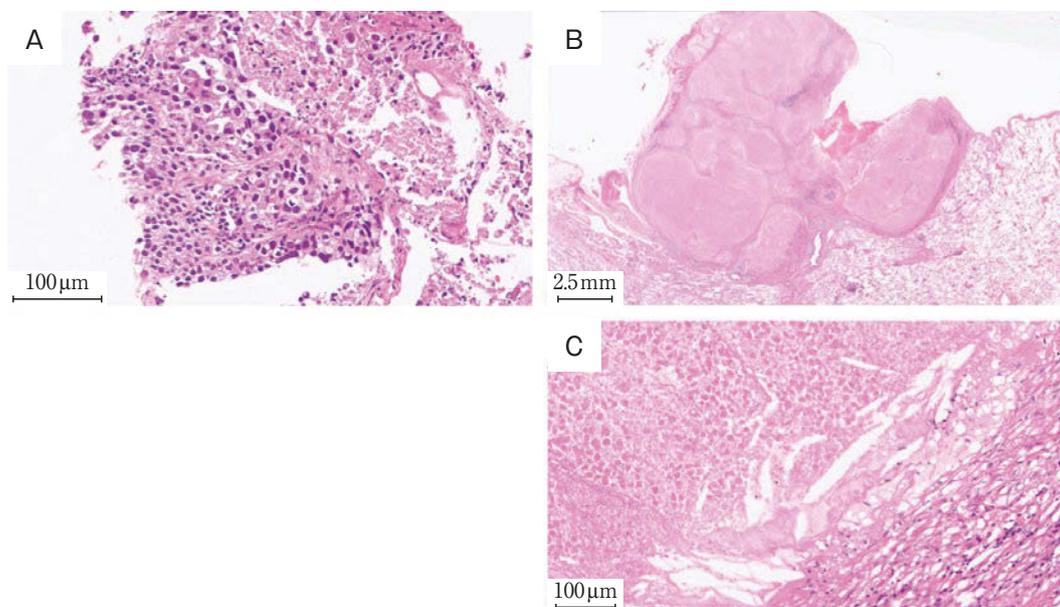


Fig. 3 Histopathological findings. (A) Atypical polygonal cells were arranged in a sheet pattern in the biopsy specimen. (B) Loupe and (C) high-power field images of the surgical specimen. The tumor showed coagulative necrosis with cholesterol clefts, and no residual viable tumor cells were observed.

維持療法中の20XX年10月のCTで左肺内転移は消失し、肺病変は縮小した右上葉原発巣のみ残存していた (Fig. 1)。CT評価の結果から患者より右上葉原発巣に対するサルベージ手術の希望があったことから、インフォームドコンセントを行い原発巣の残存腫瘍切除を検討した。再度頭部も含めた全身検索を行い、右上葉の原発巣以外に病変を認めなかったことから、手術の適応と判断した。20XX+1年1月に右上葉残存腫瘍切除・右下葉部分切除術を実施した。術後病理では切除された残存病変には広範な凝固壊死が認められ、腫瘍細胞は認めなかった (Fig. 3B, C)。病理学的完全奏効が確認されたことから、術後は無治療経過観察の方針とし、術後3年間肺癌の再発は認めず経過している。

考 察

Oligometastasisは進行癌患者において、原発巣以外の他臓器への転移個数が少ない特殊な病態として1995年にHellmanやWeichselbaumにより提唱された¹⁾。しかし、肺癌におけるoligometastasisの定義が統一されていなかったため、European Organisation for Research and Treatment of Cancerは2019年に、診断時から原発および限られた転移病変を有し、すべての病変に局所治療が可能な、3臓器以内5個以下の転移をsynchronous oligometastatic disease (SOD)と定義した²⁾。SODに関する治療の十分なエビデンスは確立されていないが、SODで、薬物療法により病勢が安定している進行非小細胞肺癌症

例の場合、放射線治療や手術などの局所治療を追加することで予後が改善するとの報告がある^{3)~9)}。わが国の肺癌診療ガイドラインでも、SODで、薬物療法により病勢が安定している場合、局所療法の追加を行うことが提案されている¹⁰⁾。しかし、局所療法を追加する際の方法やタイミングについては前向きの大規模試験はないことから一定の見解が得られていない。本症例は肺内転移と脳転移を有するSODであり、症候性転移性脳腫瘍に対する定位放射線照射を先行したうえで、シスプラチン、ペムトレキセド、ペムプロリズマブによる薬物療法を実施した。薬物療法が奏効し、本来であればペムトレキセド、ペムプロリズマブによる維持療法を継続する方針であった。しかし、残存病変が原発巣のみであったことから患者の希望も考慮し、局所治療としてサルベージ手術を実施した。

胸郭外病変を含むSODである非小細胞肺癌に対する原発巣の切除例に関して後方視的に検討した単施設研究では、5年間event-free survivalは19%、5年生存率は36%と予後良好であり、原発巣の大きさや病理学的リンパ節転移の有無が予後と関連していた¹¹⁾。本症例も原発巣は27mmと比較的小さく、術前複合免疫療法を実施しており、リンパ節転移はみられなかったことから既報の予後良好群に矛盾しなかった。本症例は既報で予後良好群に該当していることや、わが国の肺癌診療ガイドラインにおいて、SODで、薬物療法により病勢が安定している場合、局所療法の追加を行うことが提案されていること、

原発巣以外の病勢が制御されていることから、内科、外科で協議し、強いエビデンスはないものの手術の適応はあると判断した。しかし、前述の報告は2018年までの症例を対象にした解析であることから、複合免疫療法を行った症例は含まれていなかったことが推察される。なお、直近の報告ではわが国において、13例と規模は小さいが、進行期非小細胞肺癌に免疫療法後にサルベージ手術を実施した症例を後ろ向きに解析した報告では、2年間の無病生存期間は71.2%、2年生存率は76.2%であり、病理学的完全奏効は30.8%で確認され、ypStage 0およびypStage 1症例はypStage ≥ 2 より全生存期間は良好であったと報告されている¹²⁾。現在は、複合免疫療法が標準治療となっていることから免疫療法後のサルベージ手術の症例蓄積と予後予測因子の検討が望まれる。

本症例で切除された原発巣は病理学的完全奏効が確認された。薬物療法を継続することも選択肢となった症例ではあるが、完全奏効が確認されたことで維持療法を中止する判断の一助となったことから、今回原発巣に対する手術を実施したことは有意義であったと考えられる。今回調べた範囲で、わが国において2例の進行期・局所進行期非小細胞肺癌に対して免疫チェックポイント阻害薬で維持療法中にサルベージ手術を実施し、術後に維持療法が中止された症例が報告されていたが、2例の予後は良好であり、それぞれ術後3年、術後1年完全奏効が得られていた¹³⁾¹⁴⁾。また、Stage IB~ⅢA期の非小細胞肺癌の術後のペムプロリズマブによる維持療法に関する第Ⅲ相試験で、ペムプロリズマブによるGrade 3の有害事象が29%、Grade 4の有害事象が4%、Grade 5の有害事象が2%と報告されており、ペムプロリズマブの継続には一定のリスクが存在すると考えられる¹⁵⁾。上記を考慮すると、エビデンスはまだ十分でないが、完全奏効が確認された場合に維持療法を中断することは選択肢として挙げられる。

今回我々は、脳転移による神経症状を契機に進行肺腺癌と診断され、放射線治療、複合免疫療法、手術による集学的治療により3年間無再発を維持している希少な1例を経験した。進行肺癌患者のSODに対して残存病変に局所治療を加える集学的治療が、長期奏効に寄与する可能性がある。

謝辞：手術をしていただいた東北大学病院呼吸器外科の野津田泰嗣先生、病理学的検討に関してご指導いただいた同病院病理部の井上千裕先生、本論文の作成に際して適切なご助言を賜りました先生方に深謝いたします。

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

- Hellman S, et al. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8-10.
- Dingemans AC, et al. Definition of synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer—a consensus report. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 2109-19.
- Gomez 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: 1672-82.
- Gomez DR, 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: 1558-65.
- Palma DA, 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: 2051-8.
- Olson R, et al. Quality of life outcomes after stereotactic ablative radiation therapy (SABR) versus standard of care treatments in the oligometastatic setting: a secondary analysis of the SABR-COMET randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105: 943-7.
- Ashworth AB, 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: 346-55.
- Berzenji L, et al. The role of the surgeon in the management of oligometastatic non-small cell lung cancer: a literature review. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10: 3409-19.
- Bertolaccini L, et al. Surgical approaches in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2018; 10: 498-502.
- 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む—2022年版. 2022.
- Jones GD, et al. Management of synchronous extra-thoracic oligometastatic non-small cell lung cancer. *Cancers* 2021; 13: 1893.
- Higuchi M, et al. Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer following previous immunotherapy: a retrospective study. *J Cardiothorac Surg* 2023; 18: 235.
- Funaki S, et al. Clinicopathological analysis of a su-

- perior sulcus tumor treated by salvage surgery after concurrent definitive chemoradiotherapy followed by durvalumab: a case report. *Thorac Cancer* 2022; 13: 3229–32.
- 14) Higuchi M, et al. Pathological complete response after immune-checkpoint inhibitor followed by salvage surgery for clinical stage IV pulmonary adenocarcinoma with continuous low neutrophil-to-lymphocyte ratio: a case report. *Case Rep Oncol* 2021; 14: 1124–33.
- 15) O'Brien M, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022 ; 23: 1274–86.

Abstract

A case of lung adenocarcinoma in which complete response was confirmed after chemoimmunotherapy followed by salvage surgery

Chikashi Iwasaki^a, Eisaku Miyauchi^a, Chihiro Inoue^b, Hisatoshi Sugiura^a,
Hirotsugu Notsuda^c and Yoshinori Okada^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

^bDepartment of Anatomic Pathology, Tohoku University Graduate school of Medicine.

^cDepartment of Respiratory Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

Oligometastatic disease has recently been highlighted in patients with advanced cancer, in which the number of metastases other than the primary tumor is small. Here, we report a case of advanced lung adenocarcinoma treated with stereotactic radiosurgery and chemoimmunotherapy, in which pathological complete response was confirmed on resection of residual tumor in the right upper lobe. The patient has been followed up without treatment for 3 years since the salvage surgery without recurrence. Long-term survival after multimodality treatment for advanced lung cancer is rare, and it is desirable that cases are accumulated and prospective studies undertaken.