



# 当院における非小細胞肺癌 脳転移症例の考察

山梨県立中央病院

曾我美佑介<sup>1</sup>、齊木雅史<sup>1</sup>、本多隆行<sup>1</sup>、宮下義啓<sup>1</sup>

萬利乃寛<sup>2</sup>、中野真<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 呼吸器内科 <sup>2</sup> 放射線治療科 <sup>3</sup> 脳神経外科



# 1 脳転移の一般的な予後

背景>>原発性肺癌脳転移は予後不良と言われてきた。

- ◆1995年の報告ではPS良好例(0-2)でMST6ヶ月、PS不良例(3-4)ではMST2か月とされた。

参考文献:肺癌 35 1995:407-415 酒井ら

- ◆2004年の単発脳転移に対する $\gamma$ ナイフ+全脳照射の報告ではMST6.5ヶ月とされた。

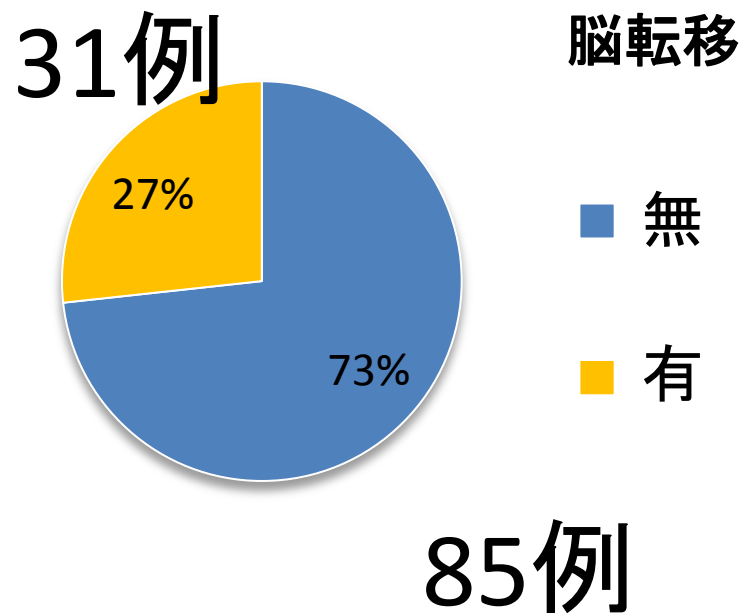
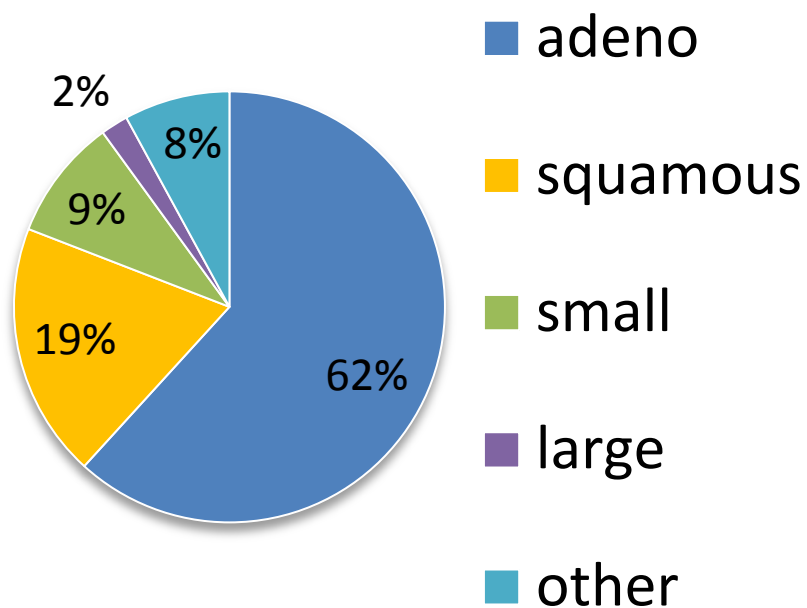
参考文献:Lancet 363 2004:1665 Andrewsら

当院における原発性肺癌脳転移症例を検討した。

---

## 2 対象および方法

対象>> 2008年から2010年における原発性肺癌は340例。非小細胞肺癌は309例。StageIVは116例。



## 2 対象および方法

方法>> まず、脳転移の有無で生存率を解析した。次に脳転移を有する群に対する予後因子について解析した。

- ◆ 後ろ向きに診療録ベースで集計した。
  - ◆ 生存率はKaplan-Meier法で計算し、各群間の有意差検定はGeneralized Wilcoxon testを用いた。
  - ◆ 統計解析ソフトはR version 2.15.1を使用した。
-

### 3 脳転移を有する群と 有しない群間の検定

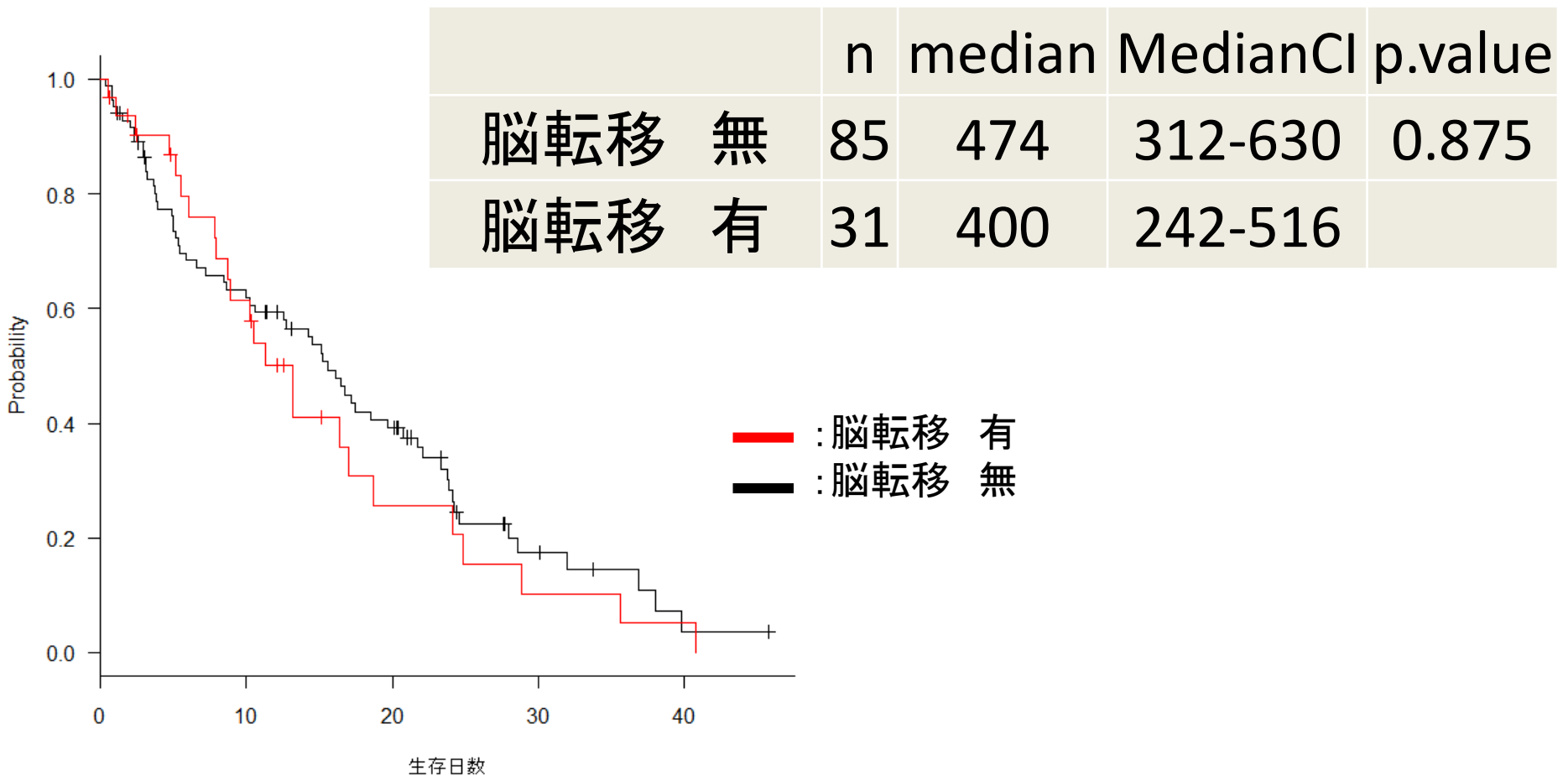
	脳転移を 有する群	脳転移を 有しない群
男性(%)	68.8	72.6
年齢(median)	70(43-87)	68(36-93)
組織(adeno/SQ/other)	23/4/4	63/11/11
TKI(投与/非投与)	12/19	27/58
B.I.(median)	470(0-1600)	516(0-3000)
PS(0/1/2/3/4)	7/10/7/6/1	31/34/7/4/5

### 3 脳転移を有する群と有しない群間の検定

	脳転移を有する群	脳転移を有しない群	p-value
男性(%)	68.8	72.6	0.6797
年齢(median)	70	68	0.6297
腺癌(%)	74.2	74.1	1
TKI(%)	32.1	37.5	0.7444
B.I. $\geq$ 400(%)	45.2	45.9	1
PS $\geq$ 2(%)	45.2	18.8	<b>0.00752</b>

3

# 脳転移を有する群と有しない群間の検定



# 4 何が脳転移の予後を改善しているのか？

## 先行研究での予後良好因子

- ◆ PS0-1
- ◆ 原発巣のコントロール良好
- ◆ 脳外転移なし
- ◆ 神経症状なし
- ◆ 手術切除例
- ◆ 単発転移例

参考文献: Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:745, 1997 Gasparら

---

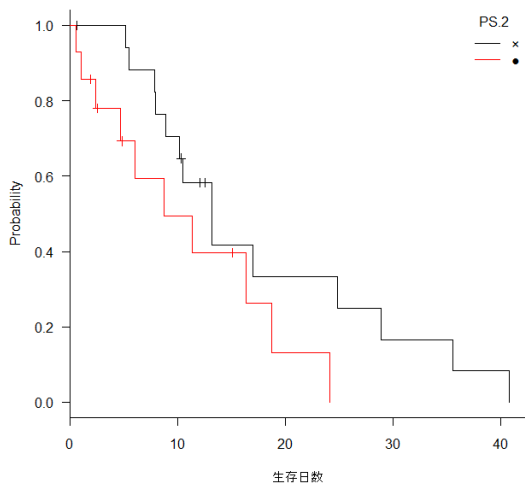


4

# 何が脳転移の予後を改善しているのか？

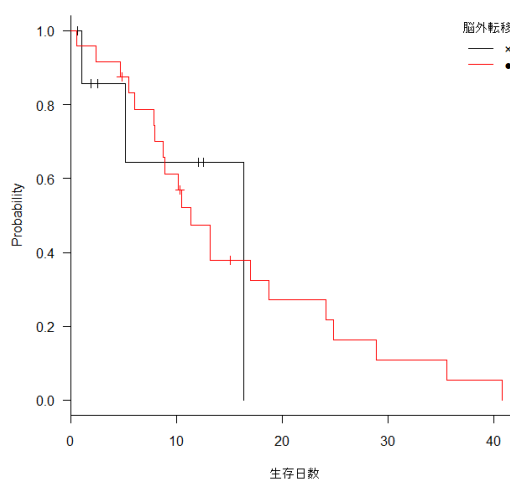
先行研究での予後良好因子について当院では

PS2-4 vs PS0-1



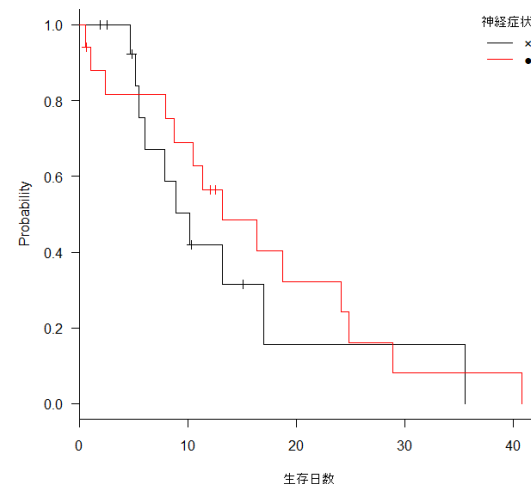
p.value=0.111

脳外転移あり vs なし



p.value=0.881

神経症状あり vs なし



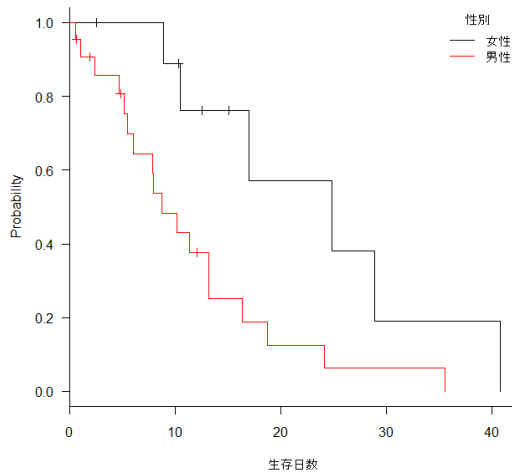
p.value=0.478

4

# 何が脳転移の予後を改善しているのか？

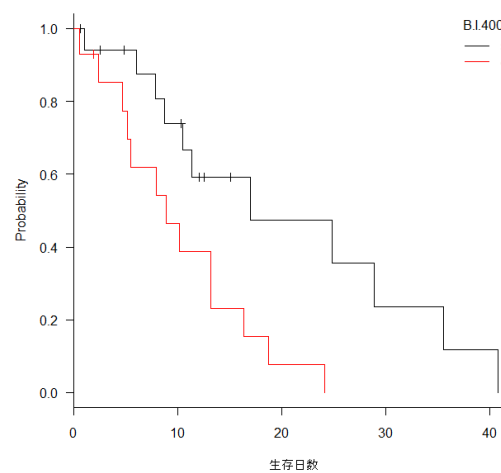
当院では有意差もしくは傾向のあった予後因子は

男性 vs 女性



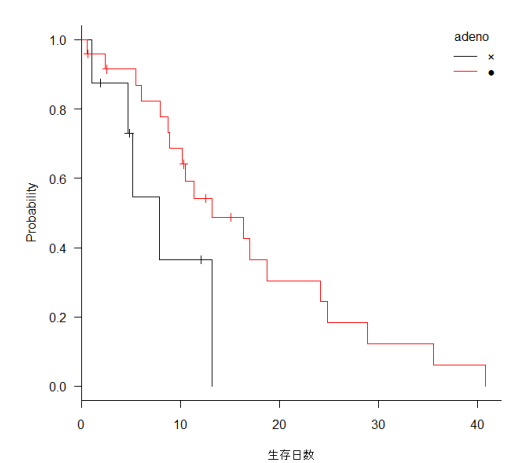
p.value=0.0102

B.I.  $\geq 400$  vs B.I.  $< 400$



p.value=0.0277

adeno vs non-adeno



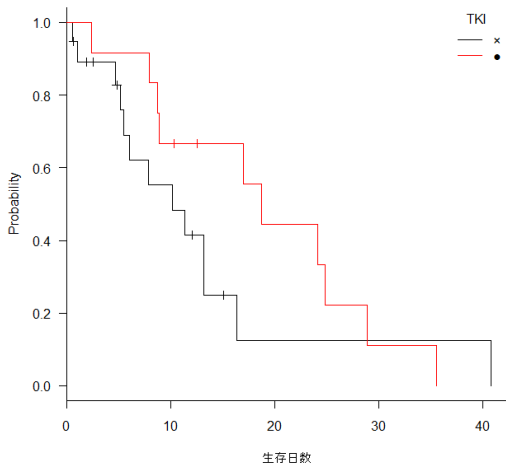
p.value=0.0584

4

# 何が脳転移の予後を改善しているのか？

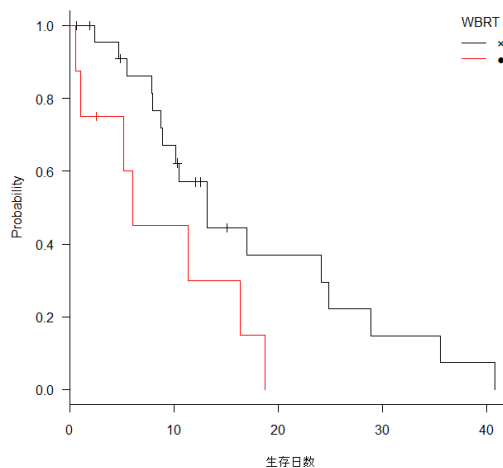
## 治療について

TKI投与 vs TKI非投与



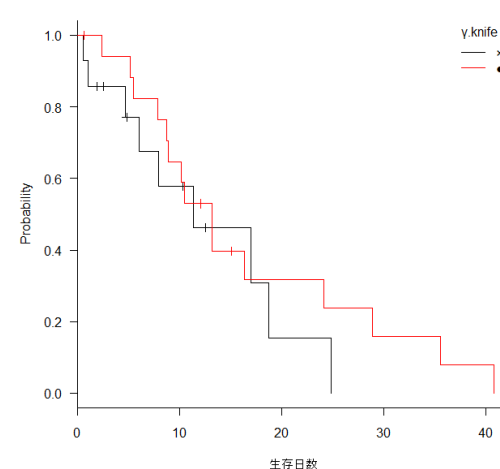
p.value=0.0873

WBRT施行 vs WBRT非施行



p.value=0.0489

$\gamma$  knife施行 vs  $\gamma$  knife非施行



p.value=0.413

# 4 何が脳転移の予後を改善しているのか？

	adeno	B.I.	PS	TKI	性別
adeno					
B.I.	-0.0573				
PS	-0.0084	0.0702			
TKI	0.4686	-0.0558	-0.2811		
性別	-0.3772	0.4376	0.2106	-0.3671	

3因子関連ありと見なし、多変量解析でまとめる。

## 4 何が脳転移の予後を改善しているのか？

Coxの比例Hazard modelを用いた多変量解析を行った。

	Hazard ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI	p.value
B.I. $\geq$ 400	2.953	1.0780	8.094	0.03525
PS $\geq$ 2	1.584	0.6098	4.116	0.34480
TKI	0.590	0.2374	1.466	0.25590

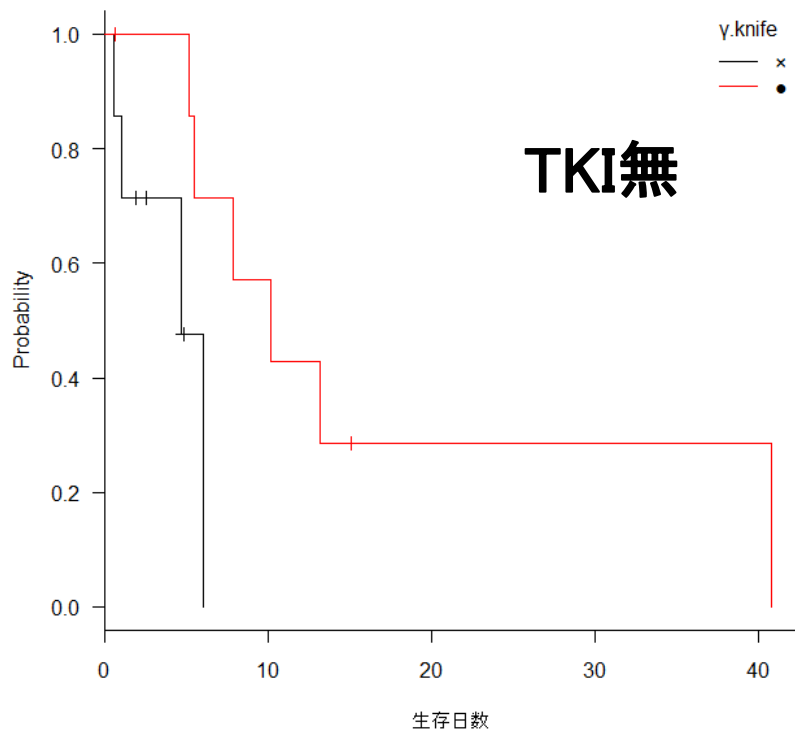
## 4 何が脳転移の予後を改善しているのか？

### 小括

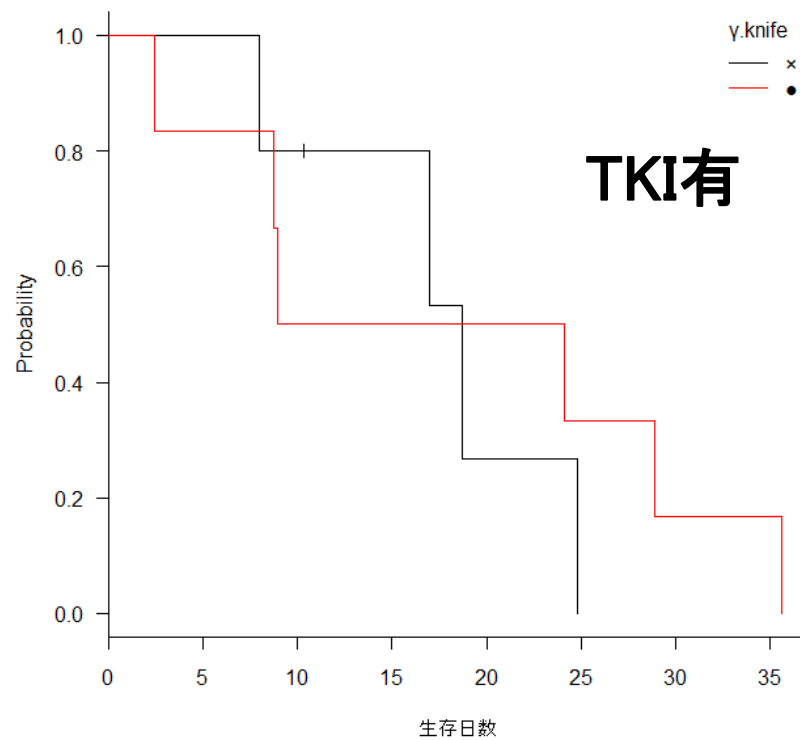
- ◆当院での解析では、 $B.I. \geq 400$ のみ多変量解析で予後不良因子とされた。
  - ◆先行研究での予後良好因子は当院の解析では、有意差はなかった。
-

# 4 TKIと $\gamma$ knife

## $\gamma$ knife 有無



p.value=0.03



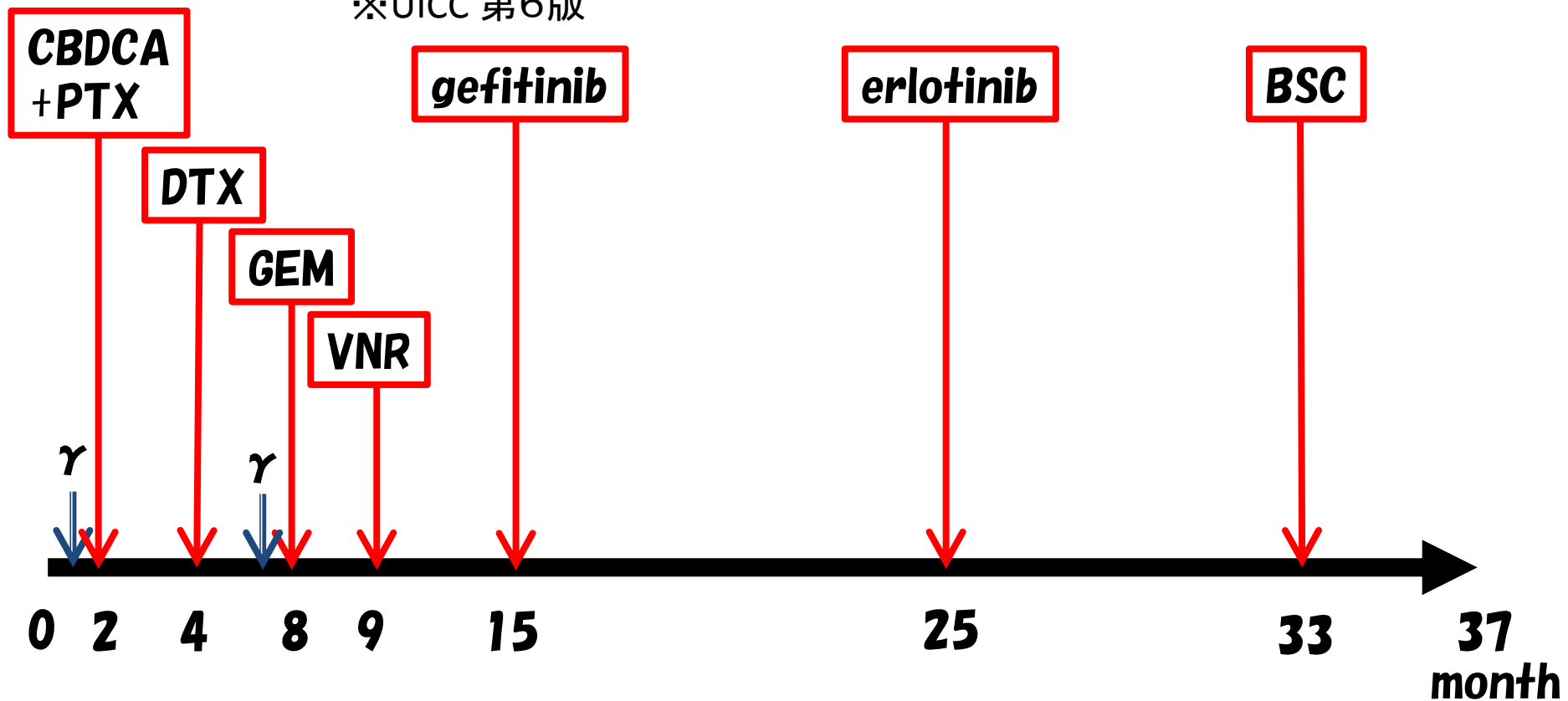
p.value=0.988

# 5 長期生存例の考察

【症例1】 72歳 男性 PS0

肺腺癌 T4N3M1 脳転移 EGFR未

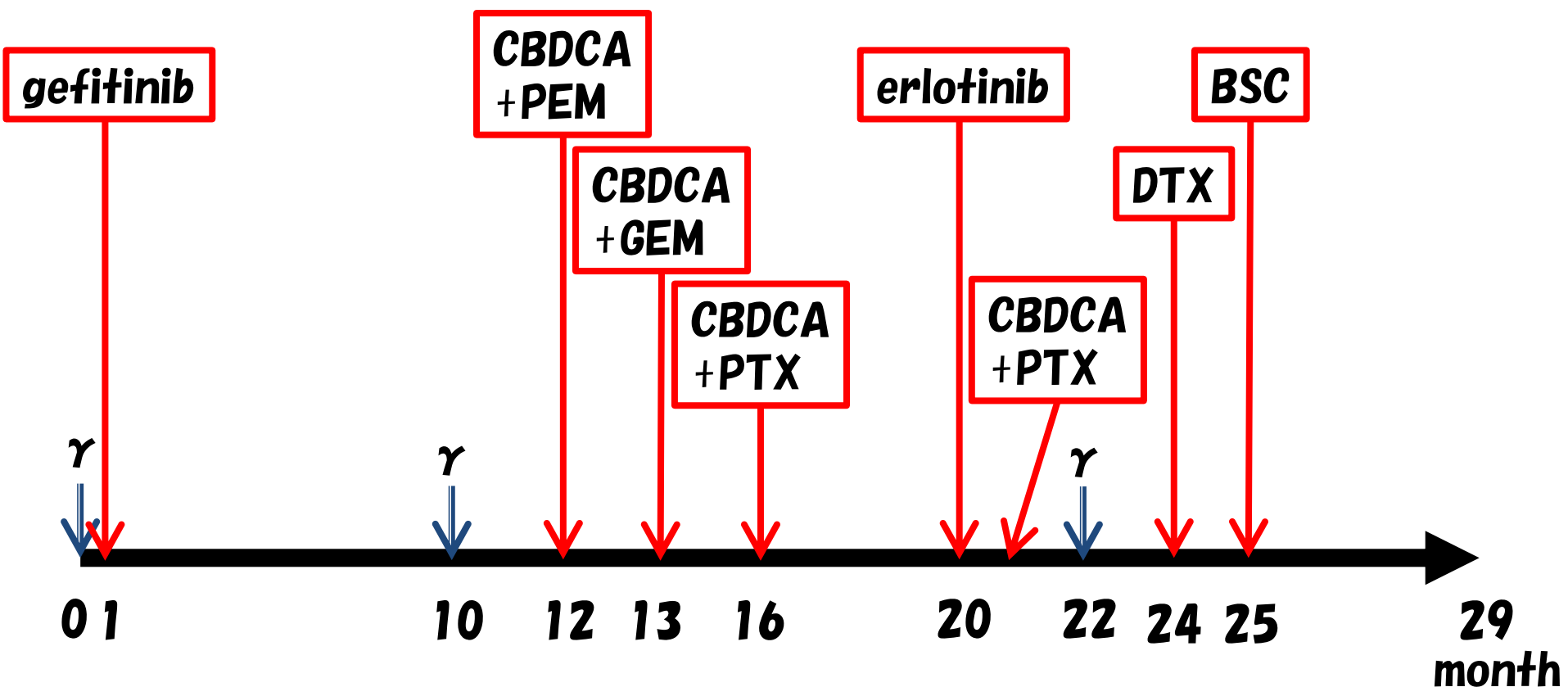
※UICC 第6版





## 5 長期生存例の考察

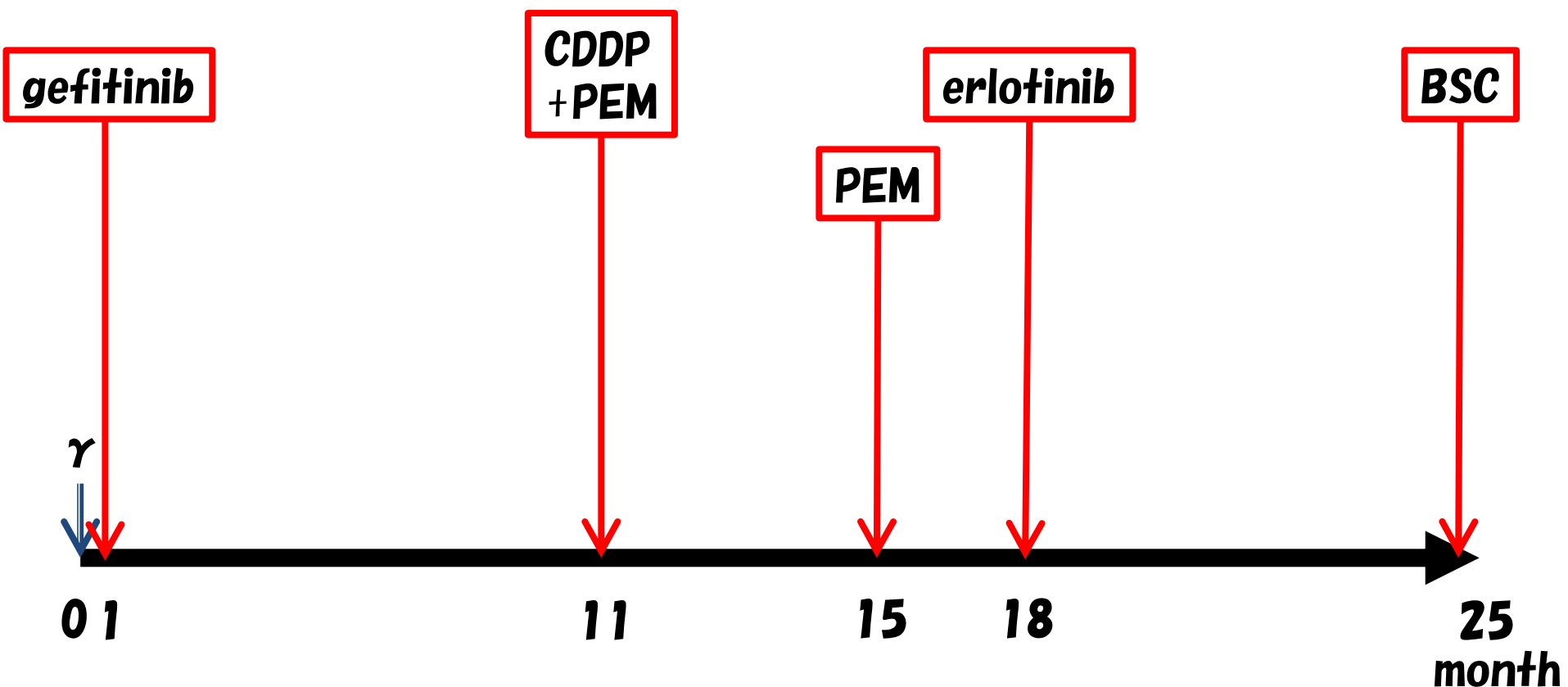
【症例2】 54歳 女性 PS0  
肺腺癌 T1aN1M1b 脳転移 EGFRm(+)



## 5 長期生存例の考察

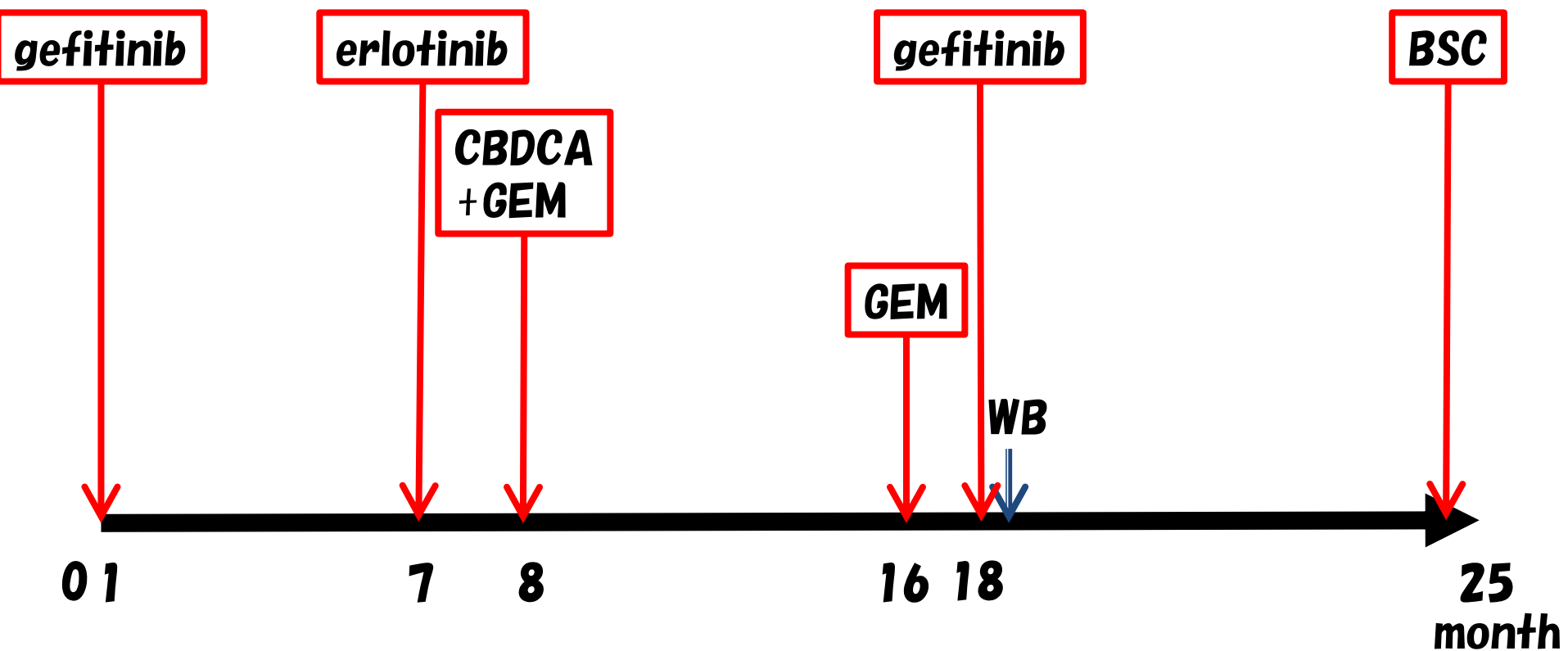
【症例3】 54歳 男性 PS2

肺腺癌 T4N3M1b 脳,肺内,副腎転移 EGFRm(+)



# 5 長期生存例の考察

【症例4】 49歳 女性 PS0  
肺腺癌 T4N3M1 脳、骨転移 EGFRm(+)  
※UICC 第6版





- ◆ 当院での脳転移を有する非小細胞肺癌のEGFR遺伝子変異陽性症例におけるMSTは18ヶ月程度であり、既報と同程度である。

参考文献:Lung Cancer september2012,556-560 S.J.Parkら

- ◆ 報告にあるように、当院でもEGFR-TKIの投与にて脳転移が消失する症例を経験したおり、EGFR-TKIも有効な治療法として考えられる。

- ◆当院の解析では、脳転移の有無では生存率に差がなかった。
- ◆脳転移の予後不良因子としては $B.I. \geq 400$ があげられた。
- ◆EGFR-TKIは脳転移に対する治療選択肢のひとつと考えられ、WBRT,  $\gamma$  knifeなどの放射線治療の施行時期は症例ごとの検討が重要と思われた。

# 長期生存例の考察

## 730日以上の長期生存例は5例

診断時年齢	性別	B.I.	PS	組織	mEGFR	T	N	数	最大径	神経症状	脳外転移	摘出	脳RT	TKI	1st	2nd	生存日数
72	男性	0	0	adeno	未	4	3	多発	12	×	×	×	γknife	●	CBDCA+PTX	DTX	1084
54	女性	0	0	adeno	●	1a	1	多発	27	●	●	×	γknife	●	gefitinib	CDDP+Pem	879
49	女性	0	0	adeno	●	4	3	多発	9	●	●	×	×	●	gefitinib	erlotinib	756
48	男性	560	2	adeno	●	4	3	多発	19	●	●	×	γknife	●	gefitinib	CDDP+Pem	735
56	女性	0	0	adeno	×	1	0	多発	22	●	●	×	γknife	×	CBDCA+GEM	CDDP+VNR	1242

表1:脳転移を有する群と有しない軍のキャラクター

	脳転移を 有する群	脳転移を 有しない群
男性/女性(人)	21/10	61/24
年齢中央値(歳)	70(43-87)	68(36-93)
adeno/sq/other(人)	23/4/4	63/11/11
TKI投与/非投与(人)	12/19	27/58
B.I. ≧ 400 / < 400(人)	14/17	39/46
PS0/1/2/3/4(人)	7/10/7/6/1	31/34/7/4/5



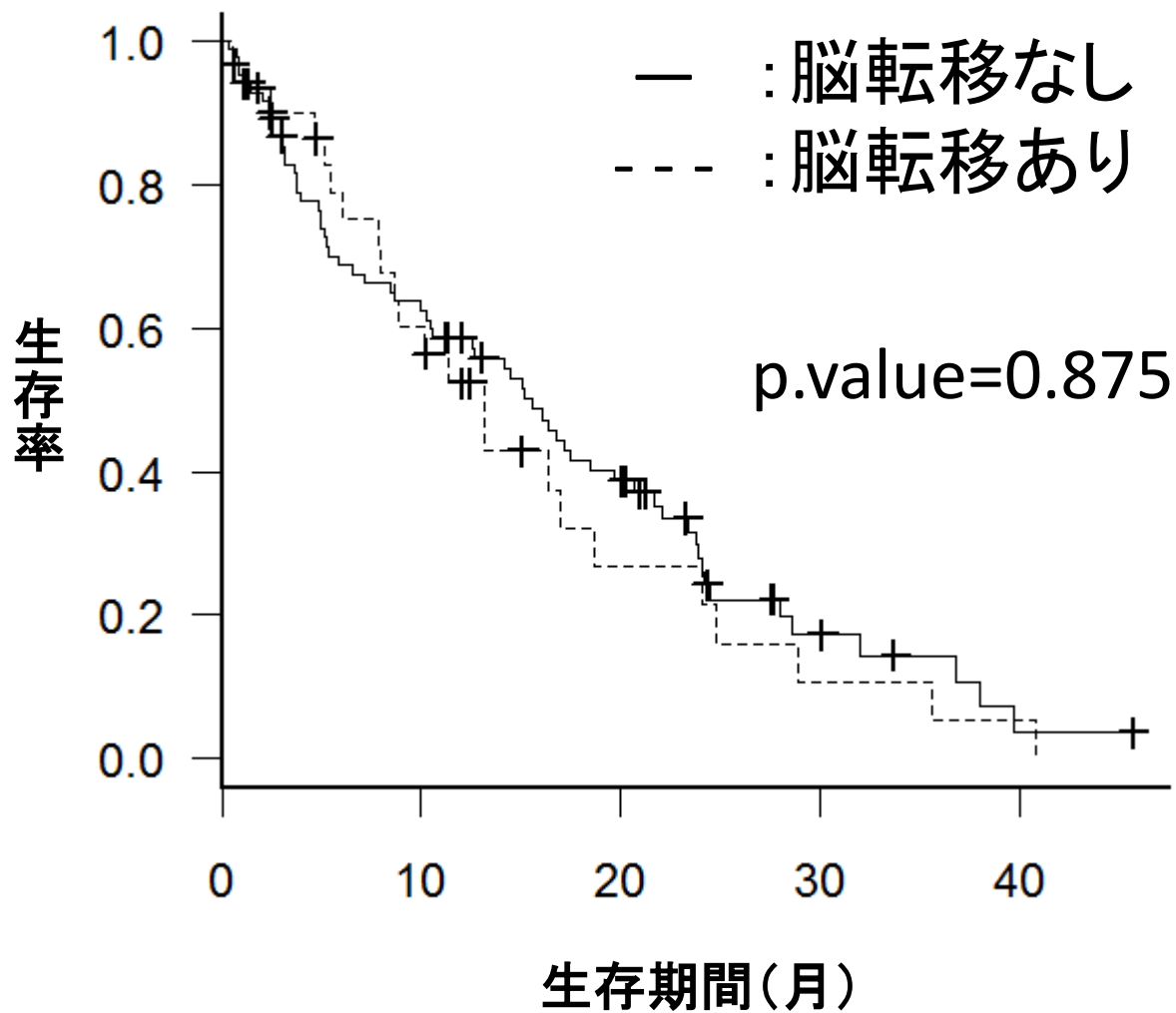


図1: 脳転移を有する群と有しない群の生存曲線

表1: 予後因子、治療因子の結果

	人数		人数
女性	10	男性	21
腺癌	23	非腺癌	8
B.I. < 400	14	B.I. $\geq$ 400	17
PS=0,1	17	PS=2,3,4	14
TKI投与	12	TKI非投与	19
全脳照射非施行	23	全脳照射施行	8
$\gamma$ -knife施行	17	$\gamma$ -knife非施行	14

表2: 予後因子、治療因子の単変量解析

	人数	MST(日)		人数	MST(日)	p.value
女性	10	756	男性	21	265	0.010
腺癌	23	402	非腺癌	8	239	0.058
B.I.<400	14	516	B.I.≥400	17	271	0.028
PS=0,1	17	400	PS=2,3,4	14	265	0.111
TKI投与	12	570	TKI非投与	19	310	0.087
全脳照射非施行	23	402	全脳照射施行	8	183	0.049
γ-knife施行	17	400	γ-knife非施行	14	345	0.413

表3: 予後因子、治療因子の多変量解析

	Hazard ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI	p.value
B.I. $\geq$ 400	2.95	1.07	8.09	0.035
PS $\geq$ 2	1.58	0.61	4.12	0.345
TKI	0.59	0.23	1.47	0.256

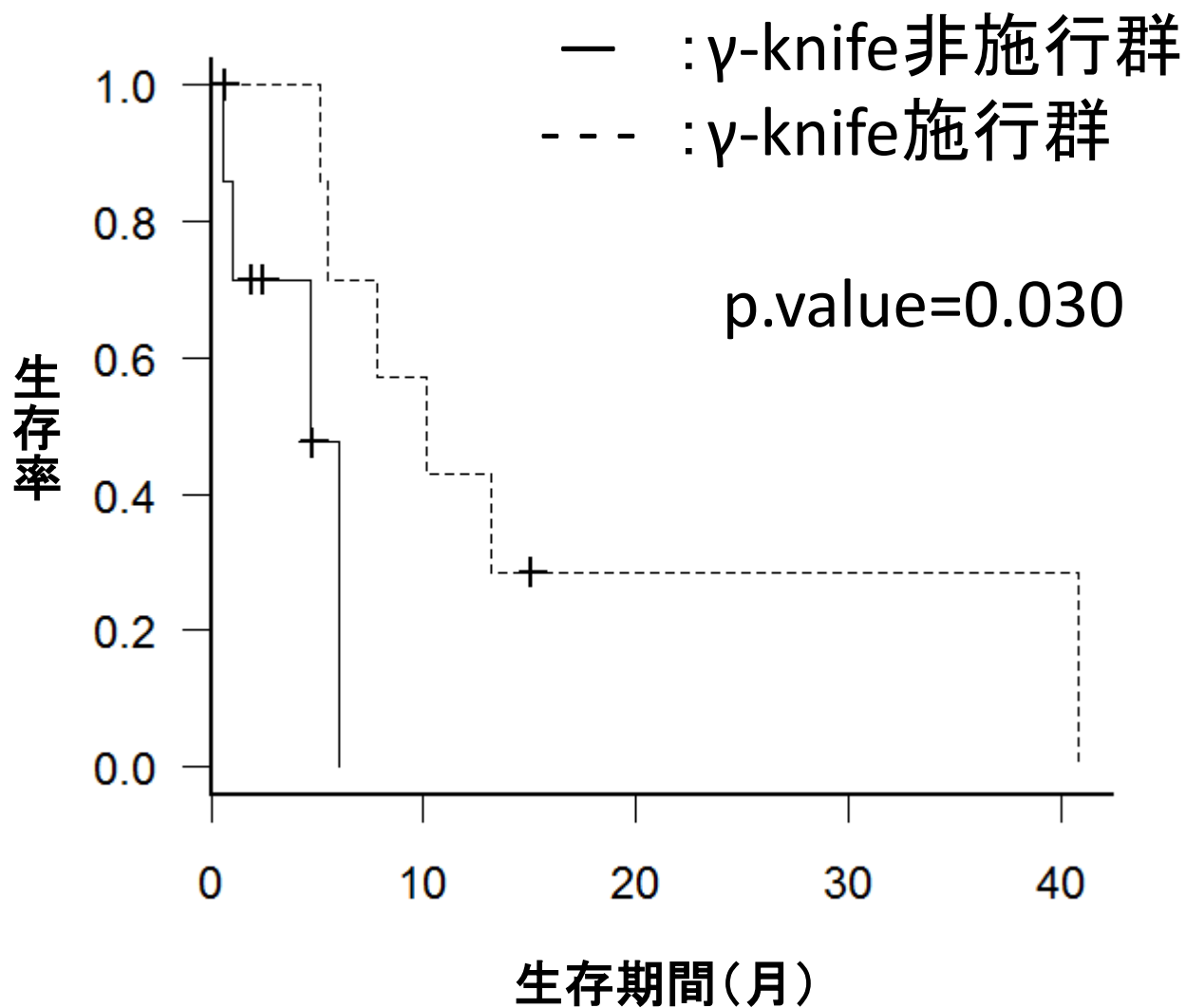


図2: EGFR-TKI非投与例における $\gamma$ -knifeの比較

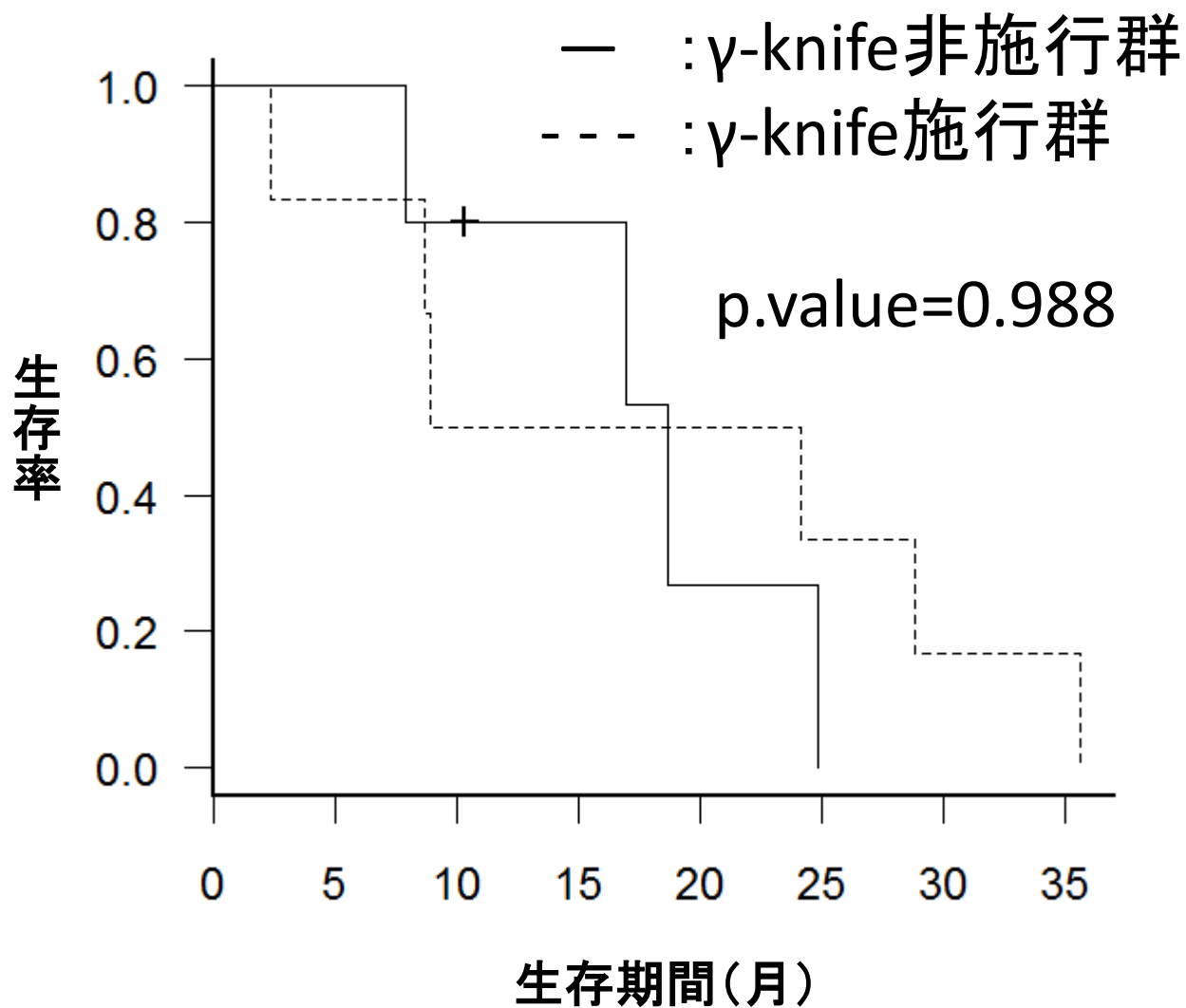


図3: EGFR-TKI投与例におけるγ-knifeの比較