

## ORIGINAL ARTICLE

## 胸部悪性腫瘍に関するセカンドオピニオンの現状

東山量子<sup>1,2</sup>・吉田達哉<sup>1</sup>・白澤昌之<sup>1</sup>・荒川さやか<sup>1</sup>・新野祐樹<sup>1</sup>・  
大熊裕介<sup>1</sup>・後藤 悌<sup>1</sup>・堀之内秀仁<sup>1</sup>・山本 昇<sup>1</sup>・大江裕一郎<sup>1,2</sup>

### Current Status Concerning the Retention of a Second Opinion in Patients with Thoracic Malignancies

Ryoko Inaba Higashiyama<sup>1,2</sup>; Tatsuya Yoshida<sup>1</sup>; Masayuki Shirasawa<sup>1</sup>; Sayaka Arakawa<sup>1</sup>; Yuki Shinno<sup>1</sup>; Yusuke Okuma<sup>1</sup>; Yasushi Goto<sup>1</sup>; Hidehito Horinouchi<sup>1</sup>; Noboru Yamamoto<sup>1</sup>; Yuichiro Ohe<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan; <sup>2</sup>Course of Advanced Clinical Research of Cancer, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** A second opinion has potential advantages of leading to the appropriate diagnosis and treatment plan for patients with cancer and medical oncologist. However, whether or not the second opinion influences the diagnosis and treatment policy of patients with thoracic malignancies remains unclear. **Methods.** We retrospectively investigated patients with thoracic malignancies who asked for a second opinion at the National Cancer Center Hospital in 2019. **Results.** A total of 540 patients asked for a second opinion, including 341 (63.1%) patients with non-small-cell lung cancer, 38 (7.0%) patients with small-cell lung cancer, 68 (12.6%) patients with thymic epithelial tumor, 16 (3.0%) patients with pleural mesothelioma, and 77 (14.3%) patients with other thoracic malignancies. Different treatment advice from that received at the referring hospital was received by 147 (27.2%) patients at the second opinion. The details concerning the proposed treatment policies included a change in the chemotherapy regimen in 51 (34.7%) patients, a change to best supportive care (BSC) in 28 (19.0%) patients, a change from BSC to chemotherapy in 24 (16.3%) patients, and a change to surgery in 12 (8.2%) patients. **Conclusion.** The second opinion can result in different treatment advice, including curable treatments, such as surgery, for patients with thoracic malignancies.

(JLCC. 2021;61:939-945)

**KEY WORDS** — Thoracic malignancy, Lung cancer, Second opinion, Designated cancer hospital

Corresponding author: Tatsuya Yoshida.

Received July 1, 2021; accepted August 5, 2021.

**要旨** — **目的.** セカンドオピニオン(SO)は、患者や主治医が診断や治療方針の決定に苦慮する際にそれらを決定するための重要な手段となり得る。本研究では胸部悪性腫瘍患者におけるSOの現状と意義について検討した。**方法.** 2019年に国立がん研究センター中央病院呼吸器内科のSO外来に受診した胸部悪性腫瘍またはその疑い患者を対象として、患者背景・SO内容などについて後方視的に調査した。**結果.** 上記期間中にのべ540人がSO外来に受診した。非小細胞肺癌が341人(63.1%)、小細胞肺癌が38人(7.0%)、胸腺上皮性腫瘍が68人

(12.6%)、胸膜中皮腫が16人(3.0%)、その他が77人(14.3%)であった。SOで主治医の治療方針変更が提案されたのが147人(27.2%)で、化学療法レジメン変更が51人(34.7%)、best supportive care(BSC)への変更が28人(19.0%)、BSCより化学療法への変更が24人(16.3%)、手術可能が12人(8.2%)であった。**結論.** 胸部悪性腫瘍患者へのSOにより、手術など根治的治療への変更を含め治療方針変更を提案される症例は少なくない。

**索引用語** — 胸部悪性腫瘍, 肺癌, セカンドオピニオン, がん診療拠点病院

<sup>1</sup>国立がん研究センター中央病院呼吸器内科；<sup>2</sup>順天堂大学大学院医学系研究科がん先端臨床研究コース。

論文責任者：吉田達哉。

受付日：2021年7月1日，採択日：2021年8月5日。

## 目的

セカンドオピニオンは、主治医から提示された疾患の診断および治療方針について、主治医以外の第三者の専門医が提示する医療上の意見のことであり、患者や主治医が診断や治療方針の決定に悩む際に、それらを決定するための重要な手段となり得る。<sup>1,2</sup> またセカンドオピニオンは、意図せずとも紹介元の治療方針が他施設からの批判的吟味の対象となり、医療者側としては自施設の診断、治療方針の妥当性の確認などができるとともに、患者側としては病態や治療方針の理解や納得度が深まるなど、非常に有用な医療行為の一つである。

乳癌領域においては、セカンドオピニオンを行った16.4～25.1%の患者で、主治医の治療方針とセカンドオピニオンでの治療方針が異なっていたとの報告がある<sup>1,3,4</sup>が、肺癌をはじめとした胸部悪性腫瘍に関する報告はない。

本研究では、胸部悪性腫瘍患者におけるセカンドオピニオンの現状と意義について検討した。

## 方法

2019年1月から12月までに国立がん研究センター中央病院呼吸器内科のセカンドオピニオン外来に受診した胸部悪性腫瘍またはその疑い患者を対象として、患者背景、受診者(本人、家族など)、紹介元病院の種類(がん診療連携拠点病院[がん拠点病院]、がん拠点病院以外、

海外)、受診目的、紹介元の診断・治療方針、遺伝子変異の検査の詳細、セカンドオピニオンの内容、セカンドオピニオン後の治療場所を、後方視的に調査した。

## 結果

2019年1月から12月までにのべ540人(3回受診した患者1人、2回受診した患者4人)が、セカンドオピニオン外来に受診した。年齢中央値(範囲)は65歳(24～95歳)、男性/女性が210/330人(38.9/61.1%)であった。受診時に、患者本人が来院したのは398人(73.7%)で、家族・親族のみは142人(26.3%)であった。Performance Statusの内訳は、0～1が230人(42.6%)、2～3が76人(14.1%)、4が12人(2.2%)、222人(41.1%)が不明であった。

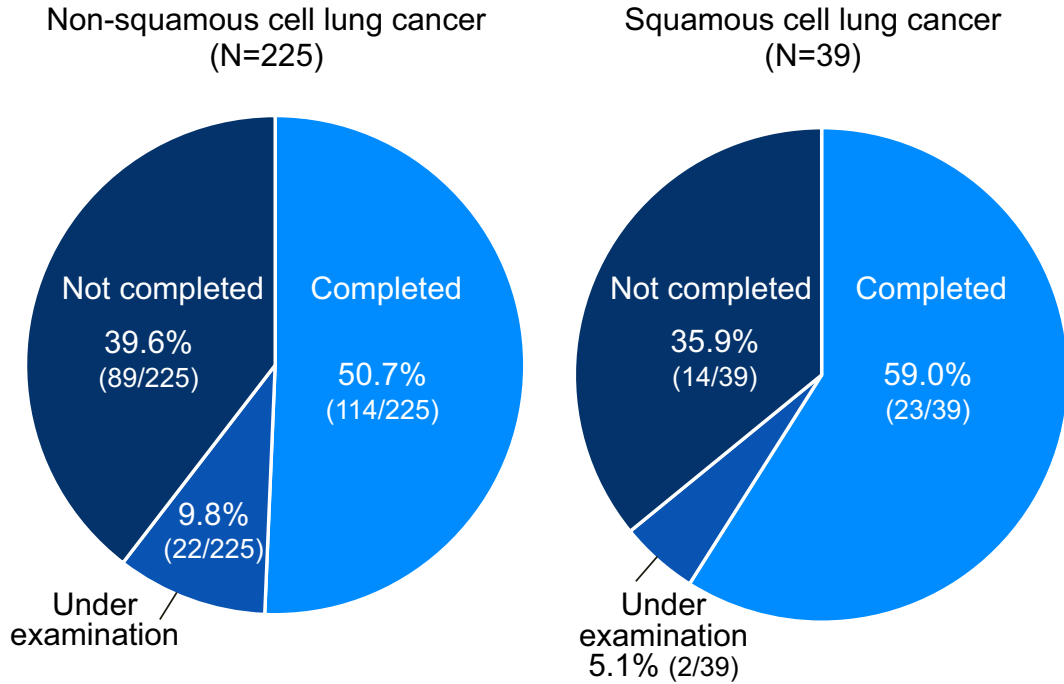
胸部悪性腫瘍の内訳としては、非小細胞肺癌が341人(63.1%)、小細胞肺癌が38人(7.0%)、胸腺上皮性腫瘍が68人(12.6%)、悪性胸膜中皮腫が16人(3.0%)、他癌種の転移および原発不明癌、炎症性線維芽細胞性腫瘍が26人(4.8%)、未診断が51人(9.4%)であった。

患者の居住地は、国立がん研究センター中央病院のある関東圏が418人(77.4%)と最も多いが、北海道から沖縄まで多岐にわたっていた。また海外からの患者は、中華人民共和国からが最も多く28人(5.2%)であった。

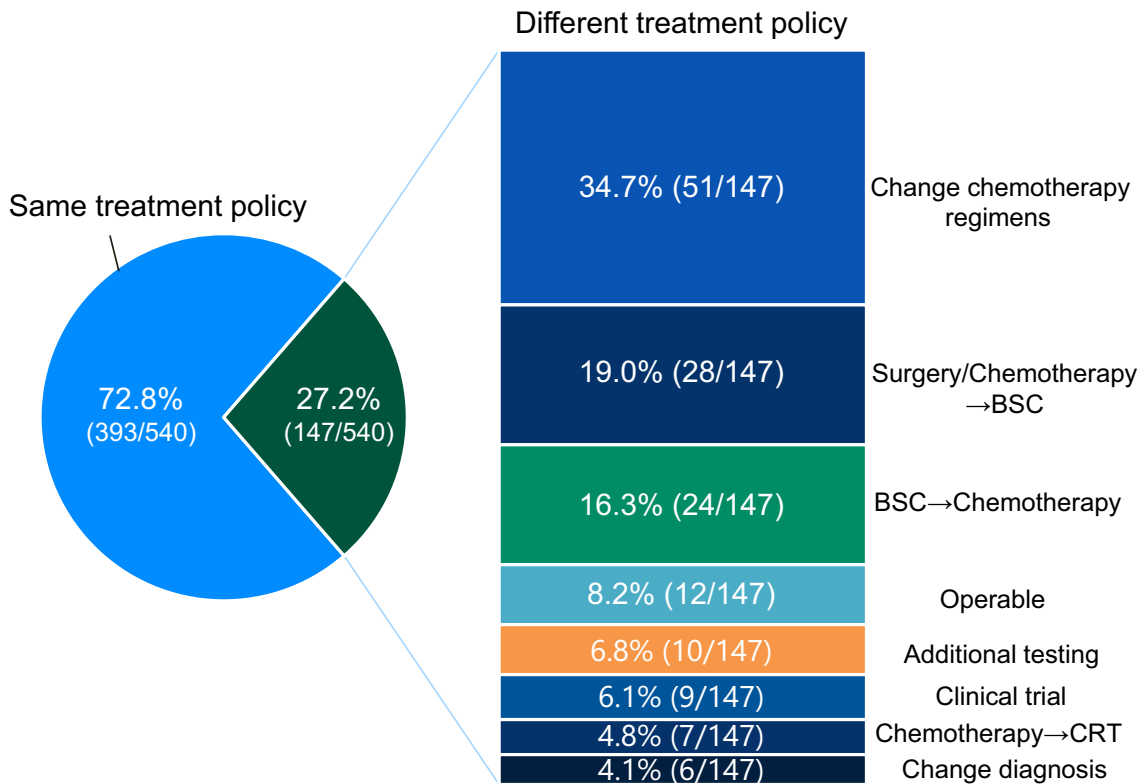
紹介元病院については、がん拠点病院からの紹介が347人(64.3%)、がん拠点病院以外からの紹介が157人(29.1%)であった。

**Table 1.** Patient Characteristics (N = 540)

	N (%)
Age, years; median (range)	65 (24-95)
Sex (female/male)	330 (61.1)/210 (38.9)
Performance Status (0-1/2-3/4/unknown)	230 (42.6)/76 (14.1)/12 (2.2)/222 (41.1)
Histology	
Non-small-cell lung cancer	341 (63.1)
Small-cell lung cancer	38 (7.0)
Thymic epithelial tumor	68 (12.6)
Malignant pleural mesothelioma	16 (3.0)
Other malignant tumors	26 (4.8)
Undiagnosed	51 (9.4)
Referring hospital (designated cancer hospital/non-designated cancer hospital/overseas)	347 (64.3)/157 (29.1)/36 (6.7)
People who want a second opinion	
Patient-initiated	464 (85.9)
Primary physician-initiated	61 (11.3)
Both (patient/doctor initiated)	15 (2.8)
Timing of the second opinion	
Before initial treatment	226 (41.9)
During front-line treatment	154 (28.5)
After second-line treatment	160 (29.6)



**Figure 1.** Status of genomic screening test at the second opinion in non-small-cell cancer patients (N = 264).



**Figure 2.** Proposed treatment at the second opinion (N = 540). CRT: chemoradiation therapy.

**Table 2.** Details of BSC Cases Judged to Be Eligible for Systemic Therapy at the Second Opinion (N = 24)

Case	Age (years)	Sex	Referral hospital							Second opinion		Overall survival* (months)	
			Cancer type	Histology	Diagnosis	PS	Mutation	Timing of SO	Reason for BSC	Treatment policy	Transferred		Actual treatment
1	78	F	LC	Sq	IVA	1	Unknown	3rd line	Unknown	ICI	Yes	Nivolumab	1.4
2	67	M	TET	Sq	Postoperative recurrence	1	Unknown	Before 1st line	ILD, IgG4-related disease	CBDCA + PTX	Yes	CBDCA + PTX	8.0 +
3	54	F	LC	Adeno	IVB	2	EGFR	Before 1st line	Massive pleural effusion	Osimertinib	Yes	Osimertinib	22.8 +
4	44	M	LC	Adeno	Postoperative recurrence	1	No	2nd line	Poor pain control	ICI or DTX	Yes	Nivolumab	0.4
5	95	M	LC	NOS	IIIa	0	No	Before 1st line	Old age	ICI	Yes	Pembrolizumab	20.6 +
6	73	F	LC	Adeno	Postoperative recurrence	1	No	5th line	No standard treatment	AMR	No	Unknown	Unknown
7	86	M	LC	Sq	IVA	Unknown	No	Before 1st line	Old age, chronic renal failure	RT	No	Unknown	Unknown
8	56	M	TET	NET	Masaoka IVa	0	Unknown	Before 1st line	No standard treatment	Everolimus	No	Unknown	Unknown
9	39	M	PIMT	-	Incomplete resection	0	ALK	Before 1st line	Unknown	Chemotherapy	No	Unknown	Unknown
10	84	F	LC	Adeno	IVA	3	EGFR	Before 1st line	Poor PS	Osimertinib	No	Unknown	Unknown
11	71	M	LC	NOS	IVA	3	No	5th line	Poor PS	ICI	No	Unknown	Unknown
12	81	M	LC	Sarco	Postoperative recurrence	1	Unknown	Before 1st line	No standard treatment	ICI	No	Unknown	Unknown
13	87	M	LC	Adeno	IVA	4	EGFR	2nd line	Adverse events from prior treatment	Osimertinib	No	Unknown	Unknown
14	62	F	LC	Adeno	IVA	0	EGFR, T790M	1st line	No standard treatment	Osimertinib	No	Unknown	Unknown
15	36	F	LC	SCLC	Extensive disease	1	Unknown	1st line	Unknown	Chemotherapy	No	Unknown	Unknown
16	54	F	LC	Adeno	IVA	0	EGFR	1st line	Massive pleural effusion	Osimertinib	No	Unknown	Unknown
17	81	F	LC	Adeno	IVA	1	EGFR	3rd line	Adverse events from prior treatment	ICI	No	Unknown	Unknown
18	53	F	TET	Sq	Masaoka IVb	1	Unknown	6th line	No standard treatment	Sunitinib	No	Unknown	Unknown
19	65	F	LC	SCLC	Limited disease	3	Unknown	3rd line	ILD	AMR	No	Unknown	Unknown
20	68	M	TET	Sq	Masaoka III	Unknown	Unknown	5th line	Adverse events from prior treatment	Sunitinib	No	Unknown	Unknown
21	75	M	LC	Adeno	IVA	0	No	Before 1st line	Unknown	Chemotherapy + ICI	No	Unknown	Unknown
22	83	M	LC	Adeno	IVA	0	No	Before 1st line	Old age	Chemotherapy + ICI	No	Unknown	Unknown
23	70	M	LC	Adeno	IVA	3	No	3rd line	Poor PS	ICI	No	Unknown	Unknown
24	60	M	LC	Adeno	IVA	Unknown	No	3rd line	Unknown	ICI	No	Unknown	Unknown

PS: Performance Status, SO: second opinion, BSC: best supportive care, F: female, LC: lung cancer, Sq: squamous cell carcinoma, ICI: immune checkpoint inhibitor, M: male, TET: thymic epithelial tumor, ILD: interstitial lung disease, PIMT: pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor, Sarco: sarcomatoid carcinoma, CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel, EGFR: epidermal growth factor receptor mutation-positive, DTX: docetaxel, NOS: not otherwise specified, AMR: amrubicin, RT: radiation therapy, NET: neuroendocrine, + : ongoing (data cut-off April 30, 2021), \*Overall survival: from the date of the first visit to our hospital to the date of death.

**Table 3.** Details of Cases Judged to Be Eligible for Surgery at the Second Opinion (N = 12)

Case	Age (years)	Sex	Cancer type	Referral hospital			Treatment policy	Second opinion	Transferred	Actual treatment (histology, pStage)	Relapse-free survival (months)	Overall survival (months)
				Diagnosis	Stage	Mutation						
1	79	M	LC	Unconfirmed	IIIA	Unknown	CCRT	Operable	Yes	Lobectomy (pleomorphic, pStage IIIA)	2.2	2.2
2	71	F	LC	Sq	IIIA	Unknown	CCRT	Operable	Yes	Lobectomy (Sq, pStage IA1)	22.5+	22.5+
3	63	F	LC	Unconfirmed	IA2	Unknown	Re-biopsy	Operable	Yes	Lobectomy (Adeno, pStage IA1)	26.3+	26.3+
4	80	M	LC	Sq	IIIA	Unknown	CRT/Chemotherapy	Operable	Yes	Lobectomy (LCNEC, pStage IIIA)	8.7	9.9+
5	62	F	LC	Unconfirmed	IA1	Unknown	Re-biopsy	Operable	Yes	Lobectomy (Adeno, pStage IA1)	21.6+	21.6+
6	61	F	LC	Unconfirmed	IA2	Unknown	Re-biopsy	Operable	Yes	Segmentectomy (Adeno, pStage IA1)	15.0+	15.0+
7	84	M	LC	Unconfirmed	IIIB	Unknown	BSC	Operable	Yes	Segmentectomy (Adeno, pStage IA2)	20.3+	20.3+
8	41	F	LC	Unconfirmed	IA1	Unknown	Observation	Operable	No	Unknown	Unknown	Unknown
9	63	M	TET	Unconfirmed	Masaoka I	Unknown	Observation	Operable	No	Unknown	Unknown	Unknown
10	87	F	LC	Unconfirmed	IA1	Unknown	Observation	Operable	No	Unknown	Unknown	Unknown
11	74	M	LC	Adeno	IIB	Unknown	RT	Operable	No	Unknown	Unknown	Unknown
12	84	M	Pleural mesothelioma	Epithelial	IA	Unknown	Chemotherapy	Operable	No	Unknown	Unknown	Unknown

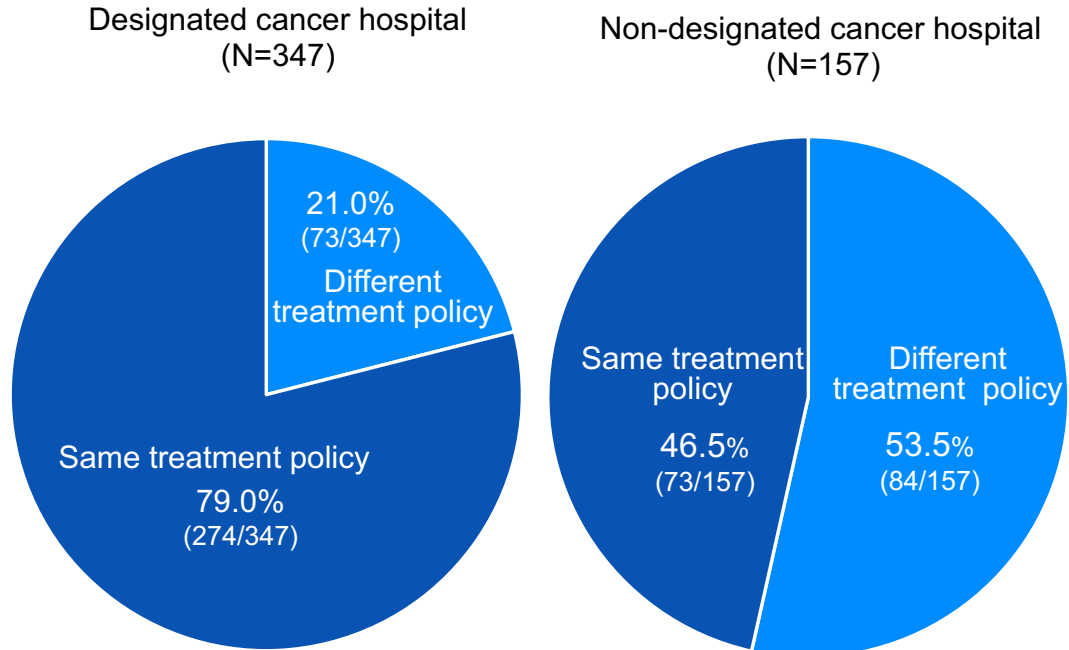
M: male, LC: lung cancer, CCRT: concurrent chemoradiation therapy, F: female, Sq: squamous cell carcinoma, TET: thymic epithelial tumor, LCNEC: large-cell neuroendocrine carcinoma, BSC: best supportive care, Adeno: adenocarcinoma, RT: radiation therapy, + : ongoing (data cut-off April 30, 2021).

セカンドオピニオンの希望者としては、患者が464人(85.9%)、紹介医が61人(11.3%)であった。受診のタイミングは、未治療が226人(41.9%)、一次治療中が154人(28.5%)、二次治療以降が160人(29.6%)であった(Table 1)。また非小細胞肺癌のうち77例が早期/局所進行期で、264例が進行再発期であった。

進行期の非小細胞肺癌の治療方針を決定する際に必要な遺伝子変異検査およびPD-L1検査の詳細については、進行・再発非扁平上皮癌225人のうち、ドライバー遺伝子検査(EGFR, ALK, ROS1)とPD-L1発現検査が、セカンドオピニオン時に施行されていたのが114人(50.7%)、検査中が22人(9.8%)であった。また組織採取不能例や提出したが判定不能例を含む検査不十分例は89人(39.6%)であった。進行・再発扁平上皮癌39人においては、PD-L1発現検査が23人(59.0%)で検査されていたが、2人(5.1%)が検査中、14人(35.9%)が検査不十分

もしくは不明であった(Figure 1)。

セカンドオピニオンの内容については、主治医の治療方針に変更が提案されなかったのが393人(72.8%)、治療方針の変更が提案されたのが147人(27.2%)であった(Figure 2)。治療方針変更の内訳としては、化学療法レジメンの変更が51人(34.7%)、best supportive care(BSC)の提案が28人(19.0%)であった。またBSCより化学療法への変更が24人(16.3%) (Table 2)、化学放射線療法や全身化学療法から手術切除可能と判断されたのが12人(8.2%) (Table 3)、全身化学療法から根治的照射可能な化学放射線療法が提案されたのが7人(4.8%)であった。新たに根治治療が提示された19人のうち、11人が国立がん研究センター中央病院へ転院となり、そのうち8人で手術治療または化学放射線療法が行われた。残りの3人は、転院時に増悪を認め、化学療法が施行された。セカンドオピニオンの段階で、診断・治療方針決定に追加



**Figure 3.** Rate of different treatment advice at the second opinion according to the referral hospital (designated cancer hospital vs. non-designated cancer hospital) (N = 504).

精査が必要とされたのが10人(6.8%)であった。紹介元の病院で参加できない治験への参加を提案した患者は9人(6.1%)であった。

紹介元の病院ごとに、治療方針の変更を提案した割合を検討すると、海外からの患者を除いた504人のうち、がん拠点病院からの紹介患者はそれ以外と比較すると、有意に治療方針の変更が少なかった(がん拠点病院: 21.0% vs. がん拠点病院以外: 53.5%,  $p < 0.01$ ) (Figure 3). 一方でBSCの提案の一致率については、がん拠点病院からの紹介患者(44/63人)とそれ以外(18/26人)で、有意な差は認めなかった(がん拠点病院: 69.8% vs. がん拠点病院以外: 69.2%,  $p = 1.00$ ).

セカンドオピニオン後の治療場所については、がん拠点病院からの紹介は41人(11.8%)が、がん拠点病院以外からの紹介は32人(20.4%)が、国立がん研究センター中央病院で治療を受けることになった。内訳としては、治験への参加や化学放射線療法、手術療法など積極的治療を提案された患者が22人であった。

### 考 察

セカンドオピニオンは、患者が検査、診断および治療を受けるにあたって主治医以外の医師に求めた「意見」、または「意見を求める行為」と考えられている。しかし一方で、検査、診断および治療方針を病状説明する際に、複数の選択肢があるなどの理由で、医療者側も必ずしも

満足のいく提案が出せないことも少なくない。実際に、当院のセカンドオピニオンの希望者は、患者がほとんどであったが、医師も11.3%となっていた。医療者側としても、診療経験の乏しさから診断、明確な治療方針を判断することが困難な場合には、医療提供者側からセカンドオピニオンを薦めることも少なくない。そのためセカンドオピニオンは、患者と患者家族だけではなく、医療者側にとっても診断や治療方針の決定に際して、有用な選択肢の一つとなり得る。

これまで胸部悪性腫瘍領域に関するセカンドオピニオンの意義の報告はなかったが、今回、国立がん研究センター中央病院呼吸器内科のセカンドオピニオン外来に受診した胸部悪性腫瘍患者を対象として後ろ向きに調査を行い、27.2%において主治医と異なった診断や治療方針が提案されていた。乳癌領域では、セカンドオピニオンによって、16.4~25.1%の患者で紹介元と異なった診断および治療方針が提案されたと報告されているが、本研究では胸部悪性腫瘍領域のセカンドオピニオンにおいて、診断および治療方針の変更の提案が他癌種より多くみられた。その理由としては、非小細胞肺癌の治療方針を決定する際には、遺伝子変異に基づく個別化治療が一般的となっていること、細胞障害性抗癌剤、分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害剤などの承認薬剤が多いなど、治療体系が複雑化し、診療経験の少なさから治療方針に迷い、判断ができなくなっていることが一因となっ

ている可能性がある。

実際、非小細胞肺癌の治療方針を決定する際に重要な遺伝子変異の検索については、セカンドオピニオン受診時には約4割のケースで検査不十分な結果となっているとともに、治療方針の変更提案の内訳としても、化学療法レジメン変更の提案が最も多い結果となっていた(51人 34.7%)。変更の提案を行った理由としては、肺癌診療ガイドラインに沿った治療ではないことが最も多かった(25/51人 49.0%)。

化学療法の変更以外にも、根治を目指すための手術および化学放射線療法の提案も少なからずみられた(19人 12.9%)。肺癌治療は、薬物療法だけではなく、手術および放射線治療の組み合わせによる集学的治療が必要とされる場合が多いが、実際に手術や放射線治療など自施設で治療が完結できない施設も少なくない。そのため、院内カンファレンスなどでも判断に苦慮されている症例もセカンドオピニオンに受診されていた。

本検討では、紹介元の違いによる治療方針の変更を提案した割合が、がん拠点病院からの紹介患者では、その他の患者と比較して有意に少ない結果であった。この理由としては、がん診療の経験の差が影響している可能性が考えられる。がん拠点病院の指定要件には、集学的治療が提供できることや多職種、診療科が一堂に会して治療方針を協議するカンサーボードの開催が含まれている。そのためがん拠点病院では、集学的治療の各分野の専門医や多職種が連携し、適切な手段での治療が検討されていることが多く、このことが治療方針の変更の提案が少なかった要因と考えられる。

最後に、治療体系が複雑化している非小細胞肺癌をはじめとした胸部悪性腫瘍領域において、適切な検査、診断および治療方針の決定が重要となってきた。一方で高齢者など遠方のがん専門病院への定期的な受診が困難ながん患者も少なくないため、地域での医療の完結を目指すことが非常に重要となっている。そのためセカンドオピニオンは、がん診療連携拠点病院などがん専門病院に受診が困難な患者においても積極的に行うことで、医療者側としては自施設の治療方針の確認、患者側としては病態や治療方針の理解や納得度が深まるなど、臨床的な意義を有する。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Clauson J, Hsieh YC, Acharya S, Rademaker AW, Morrow M. Results of the Lynn Sage Second-Opinion Program for local therapy in patients with breast carcinoma. Changes in management and determinants of where care is delivered. *Cancer*. 2002;94:889-894.
2. Maruzzo M, La Verde N, Russo A, Marchetti P, Scagnoli S, Gonzato O, et al. Second medical opinion in oncological setting. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;160:103282.
3. Cecon N, Hillen MA, Pfaff H, Dresen A, Groß SE. Why do newly diagnosed breast cancer patients seek a second opinion? - Second opinion seeking and its association with the physician-patient relationship. *Patient Educ Couns*. 2019;102:998-1004.
4. Mellink WA, Henzen-Logmans SC, Bongaerts AH, Ooijen BV, Rodenburg CJ, Wiggers TH. Discrepancy between second and first opinion in surgical oncological patients. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:108-112.