

REVIEW ARTICLE

肺癌 oligometastases および oligo-recurrence に対する外科治療の現状

嶋田善久¹

The Current Status of Surgical Treatment for Lung Cancer Oligometastases and Oligo-recurrence

Yoshihisa Shimada¹¹Department of Thoracic Surgery, Tokyo Medical University, Japan.

ABSTRACT — The emergence of effective systemic therapies, such as immune checkpoint inhibitors and molecular-targeted therapies, and the introduction of precision medicine have improved survival outcomes in advanced non-small-cell lung cancer. However, only a fraction of cases can avoid recurrence or progression. Under such circumstance, awareness of the disease state known as “oligometastases” has increased, and a multidisciplinary treatment strategy combining systemic and local ablative therapies has been explored for certain patients potentially aiming for a cure. The primary local treatment for oligometastatic lung cancer is obviously radiation therapy, with high-precision radiation therapy being at the core of local ablative therapy in several ongoing randomized phase III trials. However, studies exclusively on surgical treatment for oligometastatic lung cancer have been limited so far, although there are situations where surgical treatment is prioritized for local lesions in daily clinical practice. When considering the surgical indications for oligometastatic lung cancer, it is important to evaluate the “status of the primary lesion and metastatic lesions” and “safety of local treatment.” Surgical treatment for oligometastatic lung cancer is considered an exploratory intervention, and strict preoperative risk assessment is required due to the extreme importance of the management of postoperative complications. It is essential to clarify the criteria for surgical treatment in order to systematically develop an oligometastatic lung cancer treatment strategy in the future.

(JLCC. 2023;63:850-856)

KEY WORDS — Oligometastases, Lung cancer, Oligo-recurrence, Local ablative therapy, Surgical treatment

Corresponding author: Yoshihisa Shimada.

Received April 28, 2023; accepted June 12, 2023.

要旨 — 近年有効な薬物療法の台頭やプレシジョンメディスンの導入により、進行非小細胞肺癌への全身治療の成績は向上しているものの、再発や増悪を免れる症例は一部にすぎない。そのような状況下で現在、“oligometastases”が注目され、潜在的に根治を目指せる一群を対象として、全身治療と局所治療による集学的治療戦略が模索されている。現在の肺癌 oligometastases に対する局所治療の主体は放射線治療であり、進行中の複数の第III相試験においても、放射線治療が局所治療の中心となっている。一方で、外科治療に関する報告は限られて

いたが、実地診療では外科治療が優先される状況も存在する。Oligometastases に対して外科治療を行うべきか否かについては、原発巣および転移巣の状態を考慮し、耐術能評価を十分行った上で評価・検討すべきである。また治療方針の決定は、多職種の治療検討チームにより慎重に行われなくてはならない。今後、肺癌 oligometastases 治療を体系的に整備するためには、外科治療の適応基準の明確化が不可欠である。

索引用語 — Oligometastases, 肺癌, Oligo-recurrence, 根治的局所治療, 外科治療

¹東京医科大学呼吸器甲状腺外科。
論文責任者：嶋田善久。

受付日：2023年4月28日，採択日：2023年6月12日。

はじめに

1995年にHellmanらによって、oligometastasesという概念が提唱された。¹これは少数個の転移性病変を有する進行癌を指す。局所進行期と全身に広く転移した状態の中間的病態であり、潜在的に根治を目指せる一群を内包するというコンセプトのもと、全身治療と局所治療による集学的治療戦略が模索されてきた。Oligometastasesに対する局所治療の主体は放射線治療である。根治性の追求に加え、全身療法との相互補完、相乗効果という観点から最も重要な位置づけにあり、日本でも2020年4月、oligometastasesに対する体幹部定位放射線治療（stereotactic body radiotherapy：SBRT）が保険収載された。

一方で外科治療の有効性、妥当性に関する報告は限定的であり、一部の転移臓器を除き、肺癌遠隔転移の切除は標準治療からの逸脱とみなされていた。しかし実地診療では、例えば肺癌術後で間質性肺炎を合併している孤立性肺内転移症例に対する肺楔状切除など、局所治療として外科治療が優先される場面がある。外科治療の適応を明確にすることは、oligometastases治療の体系化につながると考えられる。本稿では肺癌 oligometastases に関する現状のエビデンスとコンセンサスを紹介し、外科治療の有効性と将来展望に焦点を当てて概説する。

いま oligometastases が注目されている理由

Oligometastases が提唱された1995年以降、90年代後半から2000年代前半は、oligometastases に関する研究は下火であった。これは全身治療と局所治療の両方が発展途上段階にあり、効果不十分であったことが少なからず関係している。つまり進行癌に対して、根治性を追求する治療戦略が受け入れられる土壌が醸成されていなかった。2006年になると、Niibeらによって子宮頸癌の根治治療後の孤立性傍大動脈リンパ節再発に対する放射線治療成績が報告された。² Niibeらが提唱したこのoligo-recurrence（原発制御のoligometastases）という概念は、世界に先駆けたものであった。²⁴そして2010年代に入ると、北米・欧州を中心に肺癌 oligometastases に対する治療開発が進んだ。

2016年にGomezらが報告したランダム化第II相試験では、初回化学療法後3か月間増悪がなく、3個以下の転移性病変を持つ非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に、維持薬物療法と局所治療（切除または放射線治療）の追加効果が比較された。⁵49例のランダム化された患者に対する中間解析の結果、局所治療群では progression-free survival（PFS）が有意に延長され、ハザード比は0.35（11.9か月 vs. 3.9か月、90%信頼区間0.18～0.66、p=

0.006）であった。長期フォローの報告によると、overall survival（OS）の中央値は局所治療群で41.2か月となり、17.0か月の維持療法群に比べて良好な傾向であった。⁶また有害事象は両群で変わりなかった。

2018年にIyengarらが報告した単施設ランダム化第II相試験では、プラチナ製剤併用療法4～6サイクル後に病変が安定し、EGFR遺伝子変異やALK融合遺伝子がなく、5個までの転移巣（肺転移、肝転移は3個以下）を持つNSCLCを対象に、維持薬物療法とSBRTの追加を比較した。⁷登録された29例の中間解析で、局所治療群においてPFSが有意に延長され、ハザード比は0.30（9.7か月 vs. 3.5か月、95%信頼区間0.11～0.82、p=0.01）であった。

固形癌を対象としたランダム化第II相試験（SABR-COMET試験）では、原発を含む5個以下の転移病変があり、3か月以上薬物療法で制御されているNSCLCを含む症例に対し、維持療法とSBRTの追加効果が比較された。⁸この試験の対象者のうち、18%がNSCLCであった。ランダム化された99例の結果から、OSは有意に延長され、ハザード比は0.57（41か月 vs. 28か月、95%信頼区間0.30～1.10、p=0.009）であった。しかしgrade 2以上の有害事象はSBRT群で19例（29%）、維持療法群で3例（9%）であり、治療関連死はSBRT群で3例（4.5%）に認められ、維持療法群では認められなかった。⁹

Synchronous oligometastatic disease（同時性オリゴ転移）に対して、薬物療法によって安定が得られている場合、これらのランダム化比較試験の結果から、局所療法の追加によって予後の延長が可能であることが示唆された。なお2023年4月時点では、肺癌 oligometastases を対象とした複数の第III相試験が進行中であるが、論文文化された報告はない。

現在、がん遺伝子パネル検査が日常診療として行われ、また複数の分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬が使用されている。有効な薬物療法の台頭やプレシジョンメディスンの導入によって、現在の進行NSCLCに対する全身治療の成績は、前述の臨床試験が行われた頃と比較して向上している。しかし再発・増悪を免れる症例はまだ一部にすぎない。全身治療で微小転移が制御できない場合や、全身療法のみで根治可能な場合は局所治療の意義は乏しいが、現状の全身治療はその中間に位置しており、局所治療によって oligometastases の生存利得を評価するに適している。Oligometastases が近年様々な癌種で再び注目されている要因として、診断技術や全身治療の進歩とともに、高精度放射線治療や低侵襲手術の普及が挙げられる。さらに臨床試験や各種報告により、oligometastases という病態の認知度が向上したこともその一因と考えられる。

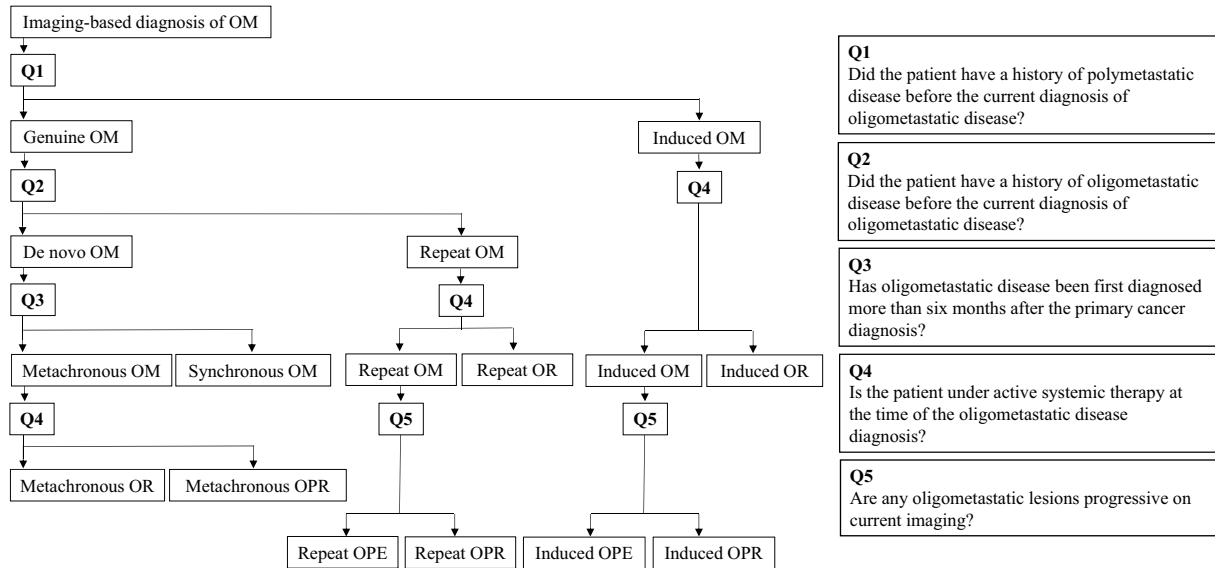


Figure 1. Decision tree for classification of oligometastatic diseases from the ESTRO/EORTC consensus (ref. Guckenberger et al. 2020, *Lancet Oncol.*). OM, oligometastatic disease. OR, oligo-recurrence. OPR, oligoprogression. OPE, oligopersistence.

肺癌 oligometastases とコンセンサス

これまでの肺癌 oligometastases に関する臨床試験では、試験ごとに oligometastases の定義が異なるため、結果の比較や解釈が困難であった。そのため北米・欧州の放射線治療グループを中心に、oligometastases の定義、診断、分類策定を目的として、複数のコンセンサスが報告された。2019年に European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 肺癌グループにより提案されたコンセンサスは、臨床試験の適格規準の標準化や、臨床試験データの比較に有用である。¹⁰ このコンセンサスでは、全ての病変に対する局所治療が可能であり、3つの臓器に最大5個までの転移がある場合を、synchronous oligometastatic NSCLC と定義している。2020年の European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)/EORTC のコンセンサスによれば、polymetastatic diseases や oligometastatic disease の既往の有無、原発巣の診断から6か月以内か、oligometastatic disease 診断時に全身治療中か、全身治療中であれば増悪病変があるかという5つの質問を用いることで、oligometastatic disease を9つの病態に分類することが可能である (Figure 1)。¹¹ この決定木によって、病態ごとに治療開発が進めやすくなる。さらに臨床試験の遂行を円滑に進めるためにも有用である。また同年 ESTRO/American Society for Radiation Oncology (ASTRO) は、oligometastatic disease の定義に関するコンセンサスを作成し、全ての転移病変を安全に治療できることを重視

すべきであると述べている。¹² 肺癌診療ガイドラインにおいても、2021年版より oligometastatic disease の項目が設けられており、IV期 NSCLC に対して、「転移臓器・転移個数が限られている synchronous oligometastatic disease で、薬物療法により病勢が安定している場合、局所治療の追加を行うよう提案する」と記載されている。¹³

肺癌 oligometastases は外科切除が有効か？

コンセンサスやガイドラインにおける根治的局所治療は、転移巣に対する放射線治療 (metastases-directed radiotherapy) を指しており、放射線治療に主眼を置き作成されている。前述のランダム化第II相試験では、Gomezらによる試験が唯一外科治療を許容しているものの、その割合は28%にすぎず、局所治療として放射線治療と外科治療のどちらを優先すべきかの選択規準は明示されていない。現在進行中の oligometastases に関するランダム化第III相試験でも、局所治療として外科治療を許容している試験は少ない。しかしながら、oligometastases に対する外科治療が敬遠されているわけではなく、むしろ肺癌 oligometastases に対する外科治療の報告は増加傾向にある。近年の肺癌 synchronous oligometastases に対する外科治療例に関する後方視的研究を Table 1 に示す。¹⁴⁻¹⁸

Opitzらは、進行 NSCLC のうち5個以下の転移性病変を持つ124例を対象に検討を行った。¹⁴ その結果、全身治療が82%の患者に、転移巣切除が72%の患者に実施され、5年 OS は全体で36%であった。また、60歳以

Table 1. Recent Retrospective Studies of Patients with Lung Cancer Synchronous Oligometastases

Author, published year	Number of patients	Definition of OM by number	Ratio of combined systemic therapy	Ratio of surgical therapy	Notable prognostic factor
Opitz et al. 2020 ¹⁴	124	1-5	82%	72%	LN metastases
Casiraghi et al. 2020 ¹⁵	57	1-2	84%	100%	Tumor size
Mitchell et al. 2021 ¹⁶	25	1-3	80%	100%	Not evaluated
Spaggiari et al. 2021 ¹⁷	281	1-5	43%	63%	Non-lung metastasis
Joosten et al. 2021 ¹⁸	28	None (all oligo-progressive diseases)	100%	57%	T4 lesions

OM, oligometastases. LN, lymph node metastasis.

上、リンパ節転移、骨転移が予後不良因子であることが明らかとなった。2021年にSpaggiariらによって報告された多施設共同研究では、5個以下の転移性病変を持つNSCLC 281例が対象とされた。¹⁷ その中で61%の患者に転移巣切除が実施され、全体のOS中央値は40か月であった。さらに、65歳以下、単発転移、対側肺転移の患者は予後が良好であることが示された。Joostenらは、全身薬物療法後にoligoprogressionを認めたNSCLC 28例について報告した。¹⁸ 28例中、12例で原発巣切除が行われ、16例で転移巣切除が行われた。切除後のPFSは中央値で7か月であった。

肺癌 oligometastases における外科治療の適応については、原発巣および転移巣の状態（全身治療の有無、術後再発かどうか、転移個数、転移臓器、腫瘍径など）を把握した上で、耐術能評価を十分行い評価・検討することが重要である。またこのような治療戦略の決定は、複数の分野をカバーした多職種の治療検討チームにより慎重に行われなくてはならない。そして、「放射線治療が優先される場合」、「放射線治療と外科治療のどちらも選択可能な場合」、「外科治療が優先される場合」の3つに分類されることになる。本稿では、後二者の対象となる oligometastases に焦点を当て、原発巣・転移巣の状態と、耐術能評価の観点からみた肺切除の適応とリスク評価について、現行の肺癌手術症例に対する術前呼吸機能評価のガイドラインを基に整理した (Figure 2)。¹⁹

冒頭で触れたような、肺癌術後の間質性肺炎を合併した孤立性肺内転移の例や、孤立性腹部リンパ節転移が存在し放射線治療で消化管への照射リスクが懸念される例、脳圧亢進状態を伴う脳転移で脳神経外科による緊急切除が必要とされる例なども外科治療の適応となることがある。しかし、これらの状況は多くの場合、一部を除いて探索的な介入とみなされるため、安全性への配慮が極めて重要となる。したがって、oligometastases に対する肺切除を検討する際には、通常の肺癌への標準手術以上に耐術能評価、合併症対策に注意を払うべきである。また oligometastases の治療戦略は一般的に集学的治療

であり、局所治療の前後どちらか、あるいは両方で全身治療が行われることが多くなる。さらに再発・増悪の場合も、高い確率で全身治療が行われる。その点において oligometastases に対する外科治療は、他の選択肢がないことを前提としたサルベージ手術と概念上異なる。つまり肺切除術の場合であれば、肺全摘、二葉切除、隣接臓器合併切除、気管支血管形成術などの侵襲性の高い術式は極力回避すべきであると考えられる。

肺癌術後 oligo-recurrence について

根治的局所治療の対象となる肺癌 oligometastases は、IV期進行癌だけでなく、術後再発例も含まれる。肺癌術後 oligo-recurrence の場合、原発巣が切除されているため、原発巣のコントロールを考慮する必要がなく、結果として総腫瘍量が少なくなる。⁴ 術後定期的な経過観察が行われる中で転移巣が発見されることが多いため、進行癌の oligometastases と比較して、一見孤立性にみえるが実際には多発転移行前の状態である、画像所見と生物学的特徴が一致しないものを除いた“真の oligometastases”である病態が多いと考えられる。

肺癌術後 oligo-recurrence における外科治療の有効性について検討した報告を Table 2 に示す。²⁰⁻²⁵ Hishida らは、完全切除後の NSCLC で術後再発が確認された 768 例についての生存解析を行った。²² 3個以下の転移性病変を持つ 162 例は、5年再発後生存割合が 32.9% であり、3個を超える転移性病変を持つ患者と比較して、有意に予後良好であった。Sonoda らは、完全切除後 NSCLC で oligo-recurrence を認めた 118 例を、epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異の有無によって分類し、再発後生存について解析した。²⁵ その結果、EGFR 遺伝子変異陰性もしくは不明例では、転移巣に対する局所治療が予後延長に有効であった一方、陽性例ではその効果はみられなかった。これらの研究によれば、術後 oligo-recurrence は全再発形式の 21~53% を占めており、決してまれな病態ではない。術後 oligo-recurrence を前述の ESTRO/EORTC コンセンサスに

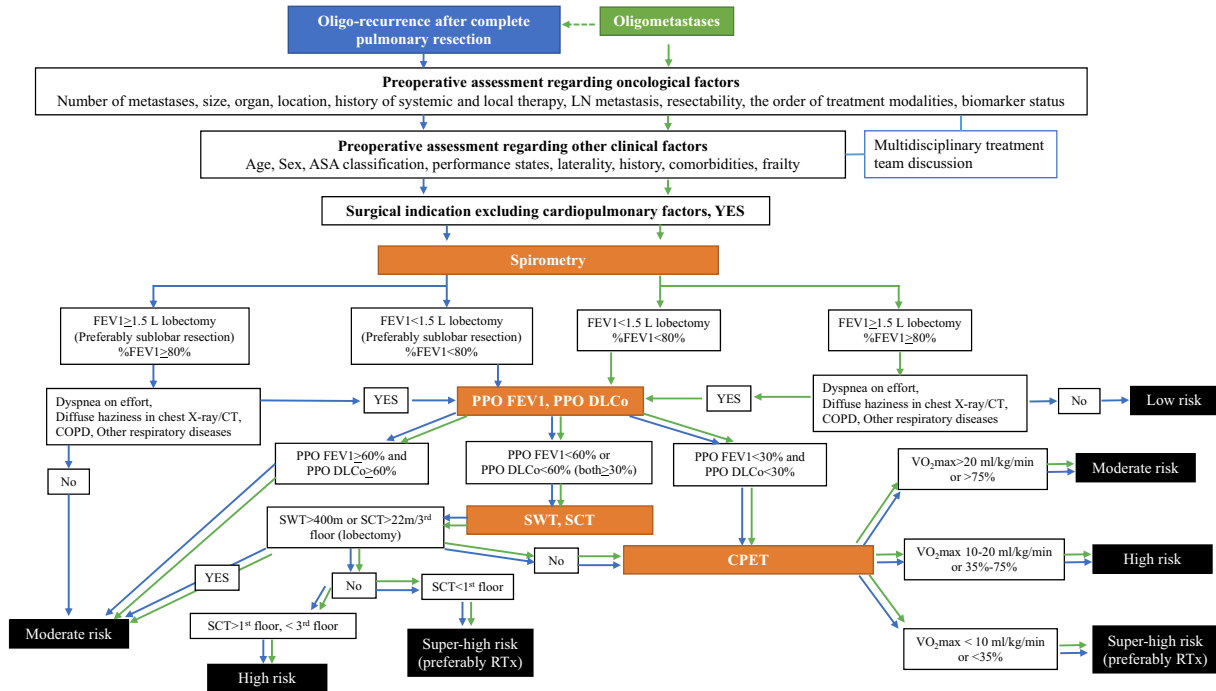


Figure 2. The risk assessment of pulmonary resections and operable indication for oligometastatic non-small-cell lung cancer. LN, lymph node. ASA, American Society of Anesthesiologists. FEV1, forced expiratory volume at one second. CT, computed tomography. COPD, chronic obstructive pulmonary disease. PPO FEV1, predicted postoperative forced expiratory volume at one second. PPO DLCo, predicted postoperative diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide. SWT, shuttle walk test. SCT, stair-climbing test. CPET, cardiopulmonary exercise testing. VO₂max, maximum rate of oxygen consumption. RTx, radiation therapy.

Table 2. Retrospective Studies of Lung Cancer Oligo-recurrence After Surgical Resection

Author, published year	Study period	Number of patients (oligometastatic patients)	Definition of OR by number	Ratio of OR	Prognosis of OR
Yano et al. 2013 ²⁰	2007-2011	52 (17)	1-3	33%	PRPFS 15 moths (Median)
Shimada et al. 2015 ²¹	2000-2011	217 (76)	1-5	35%	5y PRS 40.0%
Hishida et al. 2016 ²²	1993-2011	768 (162)	1-3	21%	5y PRS 32.9%
Matsuguma et al. 2020 ²³	1986-2012	406 (217)	1-3	53%	5y PRS 20.7%
Sonoda et al. 2022 ²⁴	1990-2009	577 (214)	1-2	37%	5y PRS 33.6%
Sonoda et al. 2023 ²⁵	2004-2014	244 (118)	1-2	48%	5y-PRS 59.4% (EGFR-mutated + local therapy)

OR, oligo-recurrence. PRPFS, post-recurrence progression-free survival. PRS, post-recurrence survival. EGFR, epidermal growth factor receptor.

照らし合わせると、再発に対する全身治療歴がない (Genuine oligometastatic disease)、初めて診断された oligometastases (De novo oligometastatic disease) である、そして異時性転移である点から、「synchronous oligometastatic disease」に分類される。このような病態は、より均一な集団とみなされるため、外科治療と放射線治療との間で客観的な選択規準を規定しやすいと考えられる。

おわりに

全身治療と局所治療の双方が進化し、肺癌領域においても oligometastases が根治可能であるかどうかを検証する機運が高まっている。局所治療の主体は放射線治療であるものの、実地診療においても外科治療が優先される状況も存在する。局所治療における外科治療の位置づけを明確にすることは、肺癌 oligometastases の治療の

体系化につながり、治療選択肢が増えることになる。

肺癌 oligometastases における外科治療の適応については、切除臓器・転移巣の状態を把握した上で、耐術能評価という観点からみる必要がある。本稿では触れていないが、oligometastases の生物像の把握やプレシジョンメディスンの確立のためには、液体生検や切除標本による低侵襲性バイオマーカー探索の推進も重要であると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13:8-10.
- Niibe Y, Kenjo M, Kazumoto T, Michimoto K, Takayama M, Yamauchi C, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma: 84 subjects of a population of more than 5,000. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:1366-1369.
- Niibe Y, Kazumoto T, Toita T, Yamazaki H, Higuchi K, Ii K, et al. Frequency and characteristics of isolated para-aortic lymph node recurrence in patients with uterine cervical carcinoma in Japan: a multi-institutional study. *Gynecol Oncol*. 2006;103:435-438.
- Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40:107-111.
- Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge 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;17:1672-1682.
- Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR Jr, Hernandez M, Lee JJ, 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;37:1558-1565.
- Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:e173501.
- Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, 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;393:2051-2058.
- Olson R, Senan S, Harrow S, Gaede S, Louie A, Haasbeek C, 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;105:943-947.
- 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.
- Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020;21:e18-e28.
- Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020;148:157-166.
- 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 2022 年版. 東京: 金原出版; 2022.
- Opitz I, Patella M, Payrard L, Perentes JY, Inderbitzi R, Gelpke H, et al. Prognostic factors of oligometastatic non-small-cell lung cancer following radical therapy: a multicentre analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57:1166-1172.
- Casiraghi M, Bertolaccini L, Sedda G, Petrella F, Galetta D, Guarize J, et al. Lung cancer surgery in oligometastatic patients: outcome and survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57:1173-1180.
- Mitchell KG, Farooqi A, Ludmir EB, Corsini EM, Sepesi B, Gomez DR, et al. Pulmonary resection is associated with long-term survival and should remain a therapeutic option in oligometastatic lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161:1497-1504.e2.
- Spaggiari L, Bertolaccini L, Facciolo F, Gallina FT, Rea F, Schiavon M, et al. A risk stratification scheme for synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer developed by a multicentre analysis. *Lung Cancer*. 2021;154:29-35.
- Joosten PJM, de Langen AJ, van der Noort V, Monkhurst K, Klomp HM, Veenhof AAFA, et al. The role of surgery in the treatment of oligoprogression after systemic treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2021;161:141-151.
- 日本呼吸器外科学会ガイドライン検討委員会. 肺癌手術症例に対する術前呼吸機能評価のガイドライン. 2021.
- Yano T, Okamoto T, Haro A, Fukuyama S, Yoshida T, Kohno M, et al. Local treatment of oligometastatic recurrence in patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;82:431-435.
- Shimada Y, Saji H, Kakihana M, Kajiwaru N, Ohira T, Ikeda N. Survival outcomes for oligometastasis in resected non-small cell lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23:937-944.
- Hishida T, Yoshida J, Aokage K, Nagai K, Tsuboi M. Postoperative oligo-recurrence of non-small-cell lung cancer: clinical features and survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:847-853.
- Matsuguma H, Nakahara R, Wakamatsu I, Kishikawa T, Sugiyama T, Nakamura Y, et al. Definitive Local Therapy for Oligo-recurrence in Patients With Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol*.

2020;43:210-217.

24. Sonoda D, Matsuura Y, Kondo Y, Ichinose J, Nakao M, Ninomiya H, et al. A Reasonable Definition of Oligo-Recurrence in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2022;23:82-90.
25. Sonoda D, Kondo Y, Maruyama R, Hayashi S, Naito M, Mikubo M, et al. Examination of the effectiveness of local therapy for oligo-recurrence of EGFR-mutated NSCLC. *Thorac Cancer*. 2023;14:766-772.