

INVITED REVIEW ARTICLE

非小細胞肺癌における oligoprogression

原田大二郎¹

Oligoprogression in Non-small Cell Lung Cancer: Update 2023

Daijiro Harada¹¹Department of Thoracic Oncology and Medicine, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — In 1995, Hellman and colleagues introduced the concept of oligometastasis, viewed as an intermediate stage between early and advanced cancer. By 2020, the classification proposed by the European Society for Radiotherapy and Oncology, among others, has come to be widely accepted. Recent years have seen a growing body of evidence on the treatment of oligometastasis in non-small cell lung cancer (NSCLC), which is now included in lung cancer treatment guidelines. This article addresses local ablative therapy (LAT) for oligoprogression in NSCLC, which aim to delay disease progression and maximize the effects of chemotherapy. Surgical resection and radiation therapy are the primary intervention methods adopted. Recently, evidence for stereotactic body radiotherapy has been accumulating, and its effectiveness in driver-mutation-positive NSCLC is now evident. US guidelines recommend continuing targeted therapies after LAT. Although there is increasing evidence to support the effectiveness of combining immune checkpoint inhibitors with radiation therapy, the abscopal effect has been shown to be mild. A deeper understanding of the clinical efficacy and safety of oligoprogression and LAT, and the optimization of intervention methods, may offer potential for long-term disease control in more patients.

(JLCC. 2023;63:939-945)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Oligoprogression, Local ablative therapy, Stereotactic body radiotherapy, Abscopal effect

Corresponding author: Daijiro Harada.

要旨 — 1995年にHellmanらが提唱した少数転移は、早期と進行期がんの中間状態と考えられ、2020年に欧州放射線腫瘍学会等で提唱された分類が一般的となっている。近年、非小細胞肺癌の少数転移への治療エビデンスは蓄積され、肺癌診療ガイドラインにも記載されている。本稿で取り上げる非小細胞肺癌における oligoprogression 治療としての局所制御療法は、病勢進行の遅延と薬物療法の効果の最大化が目的であり外科切除や放射線治療が主な介入方法として採用されている。近年、体幹部定位放射線治療のエビデンスが蓄積され、ドライバー変異陽性の非小細胞肺癌での有効性は明らかとな

り米国のガイドラインでは、局所制御療法後の分子標的治療薬の継続が推奨されている。また免疫チェックポイント阻害薬と放射線治療の有効性を示すエビデンスが蓄積されつつあるが、アブスコパル効果は軽度である事が示されている。oligoprogression と局所制御療法の臨床的有効性と安全性について理解を深め、その介入方法を最適化する事でより多くの症例で長期の病勢制御を実現出来る可能性がある。

索引用語 — 非小細胞肺癌, Oligoprogression, 局所制御療法, 体幹部定位放射線治療, アブスコパル効果

¹独立行政法人国立病院機構四国がんセンター呼吸器内科.

論文責任者: 原田大二郎.

はじめに

少数転移 (oligometastatic disease : OMD) の概念は、1995 年に Hellman らが論説で初めて提唱したもので、がんが限局された早期の状態と、全身への転移が存在する進行期の中間に位置づけられる概念である。¹ OMD はその臨床的な出現経過を元に 2020 年に欧州放射線腫瘍学会 (ESTRO)/欧州癌研究機関 (EORTC) が定義した分類が一般的に知られている。² 同時性か異時性か、全身化学療法中の出現か否か、初発か再発性か、治療後の残存病変なのか増悪病変なのか等による分類であるが、非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) における OMD においては、画像診断技術の向上、化学療法の治療成績の改善、局所制御療法 (local ablative therapy : LAT) としての手術や放射線治療技術の向上により、多発転移症例よりも良好な予後が得られる事が報告され、2022 年版の肺癌診療ガイドラインにおいては、IV 期 NSCLC に対し「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。〔推奨の強さ : 2, エビデンスの強さ : C〕」と記載されている。ただし対象となる OMD は、主に原発の診断から 6 ヶ月以内に OMD と診断された synchronous oligometastatic disease である点に注意が必要である。

本稿においては NSCLC における「少数病変が増大」かつ、その「診断時に化学療法継続中」の oligoprogression、即ち全身化学療法中の少数病変で増悪を認めた病態 (oligoprogressive disease : OPD) を中心に概説する。OPD への LAT も臨床的有効性を示すエビデンスが蓄積されており、PubMed および ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>) で関連するトピックを対象とした検索を行いレビューを行う。

OPD への治療介入方法とその理論的背景

OPD に対する LAT が臨床的に有益であるための前提は、全病変が当初は化学療法に対し感受性を示し、一定期間の経過後に限局病変のみで腫瘍細胞が耐性を獲得する点である。OPD への LAT という治療戦略で重要な点は、耐性を獲得した限局病変への LAT が、耐性となった化学療法の感受性を回復させる点にある。例えば、ドライバー変異を有する NSCLC のチロシキナーゼ阻害薬 (TKI) に対する獲得耐性は中央値で 8~13 ヶ月後に発現する³が、耐性獲得病変へ体幹部定位放射線治療 (SABR/SBRT) を追加する事で、TKI の効果持続期間を延長させる事が出来ると考えられる。⁴ 即ち OPD への LAT の意義は病勢進行を食い止め全身化学療法の効果を最大限に引き延ばし、結果として生存期間を延長させ

る事にある。

Norton-Simon 仮説によれば、腫瘍量が少ない時には増殖速度は速く、腫瘍量が多くなるにつれて増殖速度は低下し、そして化学療法の感受性は腫瘍増殖速度に比例するとされている。即ち腫瘍量が少ないほど化学療法の感受性が高まる事になる。これは、OPD においては LAT により腫瘍量が減る事で増殖曲線が指数関数的な増殖相に戻り、化学療法の感受性が回復し、より長期間の腫瘍制御が得られる理論的根拠になる。⁵ OPD に対する LAT ではないが、Wang らは、EGFR 変異陽性の OMD (5 個以内) の NSCLC (n=133) 症例において、全ての転移巣と原発巣、局所リンパ節転移に対して RT を行う試験群と行わないコントロール群を比較した第 3 相試験 (SINDAS 試験) の結果を報告した。中間解析で、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 20.2 ヶ月対 12.5 ヶ月 (P<0.001)、全生存期間 (OS) 中央値は 25.5 ヶ月対 17.4 ヶ月 (P<0.001) と有意に改善し、試験は早期有効中止となっている。⁶ これは上記の理論を臨床的に示した結果と言える。

OPD に対する LAT としては、外科的切除術、ラジオ波焼灼術 (RFA) や SABR/SBRT、脳転移に対する定位放射線手術 (SRS) 等の放射線治療を支持するエビデンスが示されている⁷が、病変への高線量照射が可能で周囲臓器への侵襲の少ない SABR/SBRT は、化学療法の中断期間が短い事、外来治療も可能で、副作用も最小限である事、本邦においては 2020 年 4 月より SBRT の保険適用範囲に「5 個以内のオリゴ転移」が追加されている事等から、実臨床でも実施可能な治療法となっており、その他の手術や RFA と比較して選択される事が多い。今後、LAT に関しての各介入方法を比較する事は困難と考えられ、いずれの LAT を選択するかは、侵襲性や周術期リスク、病変の病理学的診断の必要性の有無等それぞれの治療法における長所・短所を踏まえて、内科、外科、放射線科等複数科での慎重な協議と、症例へのリスクベネフィットについての十分な説明の上で決定する事が重要と考えられる。

OPD の診断と発症頻度、好発部位

OPD を含め OMD の診断においては画像評価が重要である。欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) や米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) では、造影 CT 検査の他に PET/CT 検査、頭蓋内病変に対しては MRI を推奨している。⁸ NSCLC における OPD の発症頻度は報告により様々であるが、15~47% と推定されている。⁹ 原発巣、転移巣を問わず OPD 部位は中枢神経系、肺、リンパ節、骨に多い傾向があるとされる⁹が、TKI 治療を受けている EGFR 変異陽性 NSCLC においては、肺病変が

最も多く、次いで中枢神経系、胸部リンパ節と続く事が示されている。¹⁰ また他方では中枢神経系が最多とする報告もある。¹¹ 中枢神経系の OPD は化学療法が中枢神経系に十分に浸透しないために起こると考えられ、予後の悪化と関連しているとされる。しかしながら、OMD としての脳転移を有する症例における原発巣切除術と脳転移への放射線治療(化学療法併用の有無は問わない)を行った NSCLC 症例に関するレビューにおいては、生存期間中央値は 15.5~31.8 ヶ月、1 年生存率は 50~71%、2 年生存率は 16~60% と、良好な結果であり、¹² OPD としての脳転移に対する SRS の臨床的有用性は既に確立されていると言える。

ドライバー変異の有無を問わない NSCLC の OPD における LAT

2022 年の米国放射線腫瘍学会で、5 個以下の NSCLC (n=59, 84% がドライバー変異陰性) および乳癌 (n=47) の頭蓋外 OPD 症例に対する SBRT を評価したランダム化試験の結果が報告された。OPD の個数の中央値は 2 で、OPD に対する SABR/SBRT 併用群と非併用群で PFS 中央値はそれぞれ 44 週対 9 週であり (P=0.001)、その有用性が示唆されている。併用群の 56 例中 40 例がその後増悪し、その進行部位は肺 (35%)、リンパ節 (23%)、脊椎以外の骨転移部位 (18%) および肝臓 (11%) であった。¹³

ドライバー変異陽性 NSCLC の OPD における LAT

ドライバー変異陽性症例の OPD における LAT の有効性と安全性は、疾患頻度と歴史的経過から主に EGFR 変異と ALK 融合遺伝子の症例における報告に基づいている。

後方視研究

184 例の Memorial Sloan Kettering グループの後方視研究では、TKI 既治療の 18 例の EGFR 変異症例が、頭蓋外 OPD に対して LAT (手術、放射線療法、RFA) を受け、その後 TKI 療法が継続され、PFS 中央値は 10 ヶ月、OS 中央値は 41 ヶ月と報告された。¹⁴

Weickhardt らはクリゾチニブ治療を受けた ALK 融合遺伝子陽性症例 (n=38) とエルロチニブ治療を受けた EGFR 変異症例 (n=27) の OPD に対する LAT と TKI 継続について、PFS 中央値を前者で 9 ヶ月、後者で 13.8 ヶ月と報告した。¹⁵

Campo らは、OPD または OMD 症例における放射線治療の臨床的有効性に関する文献レビューを行い、SBRT と TKI 併用は OPD/OMD 病変のみならず、その他の病変の制御において有効な治療法であり、PFS の延長効果がある事を示している。¹⁶ その他にもいくつかの

小規模試験で、OPD 症例への LAT と化学療法継続は、忍容性が高く、概ね PFS 中央値は 6 ヶ月以上が期待され、LAT の非適応症例と比すると OS も有意に延長している事が示されている。これらの後方視研究における多変量解析によると、良好な PS、現行の TKI の効果が PR 以上かつ 6 ヶ月程度以上の奏効期間、OPD 発生後も一定程度の期間 systemic PD へ移行しない事等の因子が、LAT とそれに続く TKI 治療継続の良い適応となる事が示されている。¹⁷

前向き試験

Weiss らは、頭蓋外 OPD が 3 部位以下のエルロチニブ投与中の EGFR 変異陽性 NSCLC 症例を対象に、SABR/SBRT 後にエルロチニブを継続する第 II 相試験 (n=25) を実施した。SABR/SBRT 後の PFS 中央値は 6 ヶ月 [95% 信頼区間 (CI) : 2.5~11.6 ヶ月]、OS は 29 ヶ月 (95% CI : 21.7~36.3 ヶ月) と良好な治療成績であった。¹⁸ Chan らは、3 ヶ月以上第一世代 TKI を投与され、PET/CT で 4 個以下の PET-avid 病変 (SUV max > 2.5) を有する oligopersistent disease の症例に SABR/SBRT を実施する第 II 相試験 (ATOM 試験) を報告した。登録遅延のため合計 18 症例の登録で早期に終了したが、16 症例が解析され PFS 中央値は 15 ヶ月 (登録後 18 ヶ月) と良好な治療成績が示されている。¹⁹

少数の前向き試験と複数の後方視研究で得られたエビデンスにおいて、バイアスは十分考慮されるべきであるが、この治療方針には忍容性があり、臨床的に有意な TKI 治療期間の延長が得られており、適切な症例選択によりドライバー変異陽性 NSCLC における OPD への LAT は、臨床的意義のある治療方針と言える。

現在、米国の NCCN のガイドラインでは、exon19 del や exon21 L858R の EGFR 変異症例、ALK 融合遺伝子症例、ROS1 融合遺伝子症例においては TKI 後の OPD に対する LAT とその後の TKI 治療継続は既に category 2A で推奨されている。⁸

免疫チェックポイント阻害薬と OPD

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) における OPD は、多発転移増悪 (MPD) と比して、より後期に発症し、より良好な転帰をとる事が示されている。Rheinheimer らは、IV 期の NSCLC 症例 636 人を対象とし、PD-L1 阻害薬治療下で OPD 発症を後方視的に評価した。その結果、OPD は MPD と比して、ICI 治療のより後期に発症 (中央値 9 ヶ月対 2 ヶ月、P<0.0001) し、OS も延長している (36 ヶ月対 16 ヶ月、P<0.001) 事が示された。²⁰ また Schoenfeld らは、ICI 治療歴のある 1536 例を後方視的に検討し、奏効後の獲得耐性症例を oligoAR (3 病変以下の獲得耐性病変と定義) 症例と sAR (それ以外の多発増

悪の獲得耐性病変と定義)症例に分けて比較検討している。oligoAR症例においては tumor mutation burden や腫瘍縮小率が高く、奏効期間が有意に長く、PD後の生存期間も有意に延長していた。さらに oligoAR においては LAT で、より長期の生存期間が得られ、その内 58% の症例では観察期間中央値 16 ヶ月時点で追加治療無しで無増悪生存している事も示された。²¹

その他にもいくつかの後方視研究で、OPD に対する LAT と ICI 継続により、局所制御率や生存期間が改善する可能性が示唆されている。²² Wang らは、ICI 治療後に 2 部位以下の病変と定義される OPD に対する SBRT を後方視的に解析した。SBRT と ICI の継続治療により、1 年および 2 年の局所制御率はそれぞれ 100% および 81.8% で、PFS と OS の中央値はそれぞれ 11 ヶ月と 35 ヶ月と他の化学療法の成績に比して長期である可能性が示唆された。これは、ICI 耐性化に関与する免疫微小環境を SBRT が修飾する事で、ICI 逐次投与との相乗効果を引き起こし、局所制御率と生存期間が改善する可能性を示唆している。²³

放射線療法は、その免疫賦活作用と転移性病変の根絶により、ICI への感受性を回復させる可能性がある。²⁴ これは腫瘍崩壊により放出される癌抗原により抗原提示が亢進し、腫瘍細胞上の PD-L1 発現の亢進と、CD8 陽性 T 細胞の腫瘍微小環境への浸潤が増加し、T 細胞媒介免疫応答が増強する事で、抗腫瘍免疫が亢進する機序等が考えられている。²⁵

ICI における OPD に対する SBRT とアブスコパル効果

ICI 治療における OPD に対する LAT の有効性の根拠の 1 つと考えられる放射線治療を介した照射野外の転移部位に対する遠隔抗腫瘍効果 (アブスコパル効果) の誘導については、その程度や臨床的意義において依然として議論の余地がある。Theelen らは、ICI と同時または連続的に SBRT を行う事は安全であるものの、照射野以外での腫瘍縮小効果は軽度である事を示した。そもそも照射野以外での腫瘍縮小効果が ICI 単独の効果なのか、アブスコパル効果によるものかを区別する事は困難である。²⁶ NSCLC を対象に SBRT 後にペムプロリズマブを開始する群とペムプロリズマブ単独治療群とを比較するアブスコパル効果を検証したランダム化比較第 II 相試験 (PEMBRO-RT) が実施された。試験治療群において照射部位は安全かつ簡便な部位が 1 ヶ所選択され、SBRT 後 7 日以内のペムプロリズマブ投与が行われた。奏効率は SBRT 群で良好な傾向 (36% 対 18%, $P=0.07$) にあったが、統計学的有意差は示されなかった。ただ、PD-L1 陰性症例においては SBRT の有効性が示されて

おり、症例を選択する事でアブスコパル効果が得られる可能性が示唆されている。²⁷ また NSCLC を含む進行期固形腫瘍症例 ($n=99$) を対象に、ICI 単独治療の対照群と ICI の 2 または 3 コース前に最大 3 部位までに SBRT (8 Gy \times 3 分割) を照射する試験治療群とを比較する多施設無作為化非盲検第 II 相試験の結果が報告されたが、ORR [22% 対 27% ($P=0.56$)], PFS [ハザード比 (HR)=0.95; 95%CI: 0.58~1.53], OS (HR=0.82; 95%CI: 0.48~1.41) といずれも有意差はなく、アブスコパル効果の臨床的有用性を示す事は出来なかった。ただ試験治療群では局所制御率は 75% であり、治療関連毒性は同程度であった。²⁸

以上の結果より、現時点ではアブスコパル効果は存在するとしても抗腫瘍効果は軽度であり、OPD 制御のための LAT は、原則的に全ての OPD 病変を対象とする事が現時点では原則的と考えられる。

今後、最適な症例の選択、放射線治療の方式や分割線量の選択、治療する転移数や部位の選択、特異的な ICI の選択、免疫療法と放射線治療の順序等の検討課題について現在進行中の多くの前向き試験の結果等を踏まえて、ICI 治療における OPD に対する最適な SBRT の方法が確立される事に期待したい。

エビデンスの限界とバイアス

OPD に対する LAT の臨床的有用性について概説した。上述した研究の多くは、症例の適格基準にばらつきがあり、前向き試験においてはサンプル数も少ないため、確かな結論とする事は困難である。後方視研究や単群の第 2 相試験においては選択バイアスにより LAT 症例が良好な転帰をとる可能性がある事は考慮されるべきであり、LAT と併用する化学療法の最適な投与順序、投与量、忍容性については今後の検討課題である。

結論と展望

2022 年に米国ラジウム学会は OMD と OPD の定義と臨床試験登録の推奨に関するガイドラインを発表し、SABR/SBRT は有効性と安全性の点において優れた LAT と位置づけられている。²⁹ OPD 症例においては SABR/SBRT 等の積極的な LAT により、良好な臨床経過が期待出来る可能性があり、NCCN ガイドラインもこの点が反映されている。⁸ しかしながらエビデンスの多くは第 I/II 相試験に基づいており、OPD に対する長期的な安全性と有効性については、現在いくつかの前向き介入試験が実施されている (Table 1) が、さらなるエビデンスの蓄積のために第 III 相試験の実施が求められる。

HALT 試験 (NCT03256981) はドライバー変異陽性 NSCLC における OPD (5 個以下) に対する SBRT の有用

Table 1. Clinical Trials Involving SABR/SBRT to OPD in Advanced NSCLC

NCT Number	Phase	First Posted	n	Study Design	Study Title	Interventions	Primary Outcome
NCT05387044	2	2022/5/24	28	Intervention Model: SINGLE	SBRT for Oligoprogressive NSCLC After First Line Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors	RADIATION: SBRT	PFS
NCT04549428	2	2020/9/16	20	Intervention Model: SINGLE	Atezolizumab Plus 8 Gy Single-fraction Radiotherapy for Advanced Oligoprogressive NSCLC	DRUG: Atezolizumab	ORR
NCT04767009	2	2021/2/23	59	Intervention Model: SINGLE	SBRT for Oligo-residual and Oligoprogressive NSCLC After Treatment With PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors	DRUG: PD-1 Blockade RADIATION: SBRT	PFS, Adverse Events
NCT03808662	2	2019/1/17	107	Allocation: RANDOMIZED Intervention Model: PARALLEL Masking: NONE	Randomized Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Oligoprogressive Metastatic Cancers of the Breast and Lung	RADIATION: SBRT DRUG: Standard of care	PFS
NCT06014827	2	2023/8/28	32	Intervention Model: SINGLE	Biologically Guided Radiation Therapy (BgRT) and SBRT With Osimertinib for the Treatment of Patients With Oligoprogressive EGFR Positive NSCLC	PROCEDURE: Biospecimen Collection, PET-CT DRUG: Osimertinib RADIATION: SBRT OTHER: Survey Administration	Percent of patients on planned protocol treatment at 6 months
NCT04517526	2	2020/8/18	60	Intervention Model: SINGLE	Efficacy and Safety of Platinum-based Chemotherapy + Bevacizumab + Durvalumab, and Salvage SBRT for IV NSCLC Patients With EGFR Mutations After Failure of First Line Osimertinib: A Multi-center, Prospective, Phase II Clinical Study	DRUG: pemetrexed·cisplatin/carboplatin·bevacizumab·durvalumab·SBRT	PFS, OS

CT: computed tomography; NSCLC: non-small cell lung cancer; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PET: positron emission tomography; SBRT: stereotactic body radiotherapy

性を、PFSを主要評価項目として比較検討する第II/III相試験である。症例はSBRT群と対照群に2:1で無作為に割り付けられ、SBRT群は分子標的治療薬を併用するデザインとなっている。また、STOP試験(NCT02756793)はOPDに対する定位放射線療法の有用性を検討する多施設共同ランダム化比較第II相試験で、症例は最大5個のOPDへのSBRTを行う群と標準治療群に2:1で無作為に割り付けられる。他にも、NSCLCにおけるICIによる治療後のOPDに対するSBRTの多施設共同第II相試験(NCT04767009)がある。ドライバー変異陰性NSCLCを対象とし一次治療後にOPDを発症した症例にSBRTとICI治療の継続を行うデザインである。予定登録人数は59人で、主要評価項目は安全性と1年無増悪生存率、副次評価項目はPFSとOSである。第III

相試験のSABR-COMET3(NCT03862911)およびSABR-COMET10(NCT03721341)は、それぞれ3個までの転移と4~10個までの転移数を有する症例を対象として、転移数におけるSBRTの生存期間への影響を評価する。この試験はLATの適応となるOPDの定義を明確にするのに有用と考えられる。

SABR/SBRTによるLATがOPDに有益である事が徐々に示されつつある現在、その至適線量、OPDの大きさと部位と個数、LATの効果予測因子の検討等、治療成績に影響する因子を明確化する事が求められている。

分子標的治療薬や新たなICI療法が次々と登場し、転移を有する進行期NSCLCにおいても一定の割合で長期生存が期待出来るようになってきているが、OPDに対するLATが標準化されれば、初回化学療法中に一旦は耐性化

した場合でも、より長期の病勢制御を実現し、結果として長期生存症例の割合が増える可能性がある。OPDとLATの臨床的有効性と安全性について理解を深め、その介入方法を最適化する事が重要と考えられる。

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.
- 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.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-246.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:2385-2394.
- Kim C, Hoang CD, Kesarwala AH, Schrupp DS, Guha U, Rajan A. Role of Local Ablative Therapy in Patients with Oligometastatic and Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12:179-193.
- Wang XS, Bai YF, Verma V, Yu RL, Tian W, Ao R, et al. Randomized Trial of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor With or Without Radiotherapy for Synchronous Oligometastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2023;115:742-748.
- 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.
- guidelines[®]). NCPGiON. Non-Small Cell Lung Cancer. 4/13/2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (アクセス確認日 2023/9/16).
- Harada D, Takigawa N. Oligoprogression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers.* 2021;13:5823.
- Rossi A, Galetta D. Systemic Therapy for Oligoprogression in Patients with Metastatic NSCLC Harboring Activating EGFR Mutations. *Cancers.* 2022;14:832.
- Xu Q, Liu H, Meng S, Jiang T, Li X, Liang S, et al. First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease. *J Cancer.* 2019;10:522-529.
- Villarreal-Garza C, de la Mata D, Zavala DG, Macedo-Perez EO, Arrieta O. Aggressive treatment of primary tumor in patients with non-small-cell lung cancer and exclusively brain metastases. *Clin Lung Cancer.* 2013;14:6-13.
- Tsai CJ, Yang JT, Guttman DM, Shaverdian N, Eng J, Yeh R, et al. Final Analysis of Consolidative Use of Radiotherapy to Block (CURB) Oligoprogression Trial - A Randomized Study of Stereotactic Body Radiotherapy for Oligoprogressive Metastatic Lung and Breast Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114:1061.
- Yu HA, Sima CS, Huang J, Solomon SB, Rimmer A, Paik P, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2013;8:346-351.
- Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA Jr, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7:1807-1814.
- Campo M, Al-Halabi H, Khandekar M, Shaw AT, Sequist LV, Willers H. Integration of Stereotactic Body Radiation Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors in Stage IV Oncogene-Driven Lung Cancer. *Oncologist.* 2016;21:964-973.
- Friedes C, Mai N, Fu W, Hu C, Hazell SZ, Han P, et al. Isolated progression of metastatic lung cancer: Clinical outcomes associated with definitive radiotherapy. *Cancer.* 2020;126:4572-4583.
- Weiss J, Kavanagh B, Deal A, Villaruz L, Stevenson J, Camidge R, et al. Phase II study of stereotactic radiosurgery for the treatment of patients with oligoprogression on erlotinib. *Cancer Treat Res Commun.* 2019;19:100126.
- Chan OSH, Lam KC, Li JYC, Choi FPT, Wong CYH, Chang ATY, et al. ATOM: A phase II study to assess efficacy of preemptive local ablative therapy to residual oligometastases of NSCLC after EGFR TKI. *Lung Cancer.* 2020;142:41-46.
- Rheinheimer S, Heussel CP, Mayer P, Gaissmaier L, Bozorgmehr F, Winter H, et al. Oligoprogressive Non-Small-Cell Lung Cancer under Treatment with PD-(L)1 Inhibitors. *Cancers.* 2020;12:1046.
- Schoenfeld AJ, Rizvi HA, Memon D, Shaverdian N, Bott MJ, Sauter JL, et al. Systemic and Oligo-Acquired Resistance to PD-(L)1 Blockade in Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2022;28:3797-3803.
- Tobita S, Kinehara Y, Tamura Y, Kurebe H, Ninomiya R, Utsu Y, et al. Successful continuous nivolumab therapy for metastatic non-small cell lung cancer after local treatment of oligometastatic lesions. *Thorac Cancer.* 2020;11:2357-2360.
- Wang Z, Wei L, Li J, Zhou H, Li S, Chen D, et al. Combining stereotactic body radiotherapy with checkpoint inhibitors after oligoprogression in advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10:4368-4379.
- Peeters STH, Van Limbergen EJ, Hendriks LEL, De Ruysscher D. Radiation for Oligometastatic Lung Cancer in the Era of Immunotherapy: What Do We (Need to) Know? *Cancers.* 2021;13:2132.

25. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*. 2015;520:373-377.
26. Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F, van der Noort V, de Vries JF, Aerts JGJV, et al. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:1276-1282.
27. Welsh J, Menon H, Chen D, Verma V, Tang C, Altan M, et al. Pembrolizumab with or without radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: a randomized phase I/II trial. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e001001.
28. Spaas M, Sundahl N, Kruse V, Rottey S, De Maeseneer D, Duprez F, et al. Checkpoint Inhibitors in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors: The CHEERS Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023;9:1205-1213.
29. Amini A, Verma V, Simone CB 2nd, Chetty IJ, Chun SG, Donington J, et al. American Radium Society Appropriate Use Criteria for Radiation Therapy in Oligometastatic or Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;112:361-375.