

REVIEW ARTICLE

非小細胞肺癌における Oligometastatic disease の管理と治療

二宮貴一郎¹・大熊裕介²・海老規之³・青景圭樹⁴・大矢由子⁵・
 阪本智宏⁶・上月稔幸⁷・野崎 要⁸・白井克幸⁹・野中哲生¹⁰・
 里内美弥子¹¹・石川 仁¹²・堀田勝幸¹³・滝口裕一¹⁴

Classification and Treatment of Oligometastatic Disease in Non-Small-Cell Lung Cancer

Kiichiro Ninomiya¹; Yusuke Okuma²; Noriyuki Ebi³; Keiju Aokage⁴; Yuko Oya⁵;
 Tomohiro Sakamoto⁶; Toshiyuki Kozuki⁷; Kaname Nosaki⁸; Katsuyuki Shirai⁹; Tetsuo Nonaka¹⁰;
 Miyako Satouchi¹¹; Hitoshi Ishikawa¹²; Katsuyuki Hotta¹³; Yuichi Takiguchi¹⁴

¹Department of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Japan; ²Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan; ³Department of Respiratory Oncology, Iizuka Hospital, Japan; ⁴Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center Hospital East, Japan; ⁵Department of Thoracic Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Japan; ⁶Division of Respiratory Medicine and Rheumatology, Department of Multidisciplinary Internal Medicine, Tottori University, Japan; ⁷Department of Thoracic Oncology and Medicine, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Japan; ⁸Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Japan; ⁹Department of Radiology, Jichi Medical University Hospital, Japan; ¹⁰Department of Radiation Oncology, Japanese Red Cross Medical Center, Japan; ¹¹Department of Thoracic Oncology, Hyogo Cancer Center, Japan; ¹²QST Hospital, Quantum Medical Science Directorate, National Institute for Quantum and Radiological Sciences and Technology, Japan; ¹³Center for Clinical Oncology, Okayama University Hospital, Japan; ¹⁴Department of Medical Oncology, Chiba University Hospital, Japan.

ABSTRACT — The standard treatment for non-small-cell lung cancer (NSCLC) with distant metastases is pharmacotherapy, and the survival benefit of additional localized therapy has not been clarified. However, in cases of oligometastatic disease in which metastatic lesions are limited, a long-term prognosis has been observed with localized therapy. In recent years, several randomized controlled trials have reported the effects of additional localized therapy for oligometastatic disease. These trials have targeted cases of synchronous oligometastatic disease, and all have tended to show the extension of the survival period. Treatment of NSCLC is diversifying due to the advent of novel strategies, such as targeted therapy, immune checkpoint inhibitors, and radiotherapeutic technology. Localized therapy for oligometastatic disease might be a new treatment strategy, although the disadvantages of its invasiveness and the risks associated with discontinuation of pharmacotherapy need to be considered. (JJLC. 2021;61:95-99)

KEY WORDS — Oligometastatic disease, Non-small cell lung cancer, Localized therapy

Corresponding author: Katsuyuki Hotta.

Received November 11, 2020; accepted January 2, 2021.

¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液・腫瘍・呼吸器内科学; ²国立がん研究センター中央病院呼吸器内科; ³飯塚病院呼吸器腫瘍内科; ⁴国立がん研究センター東病院呼吸器外科; ⁵愛知県がんセンター呼吸器内科; ⁶鳥取大学医学部附属病院呼吸器内科・膠原病内科; ⁷国立病院機構四国がんセンター呼吸器内科; ⁸国立がん研究センター東病院呼吸器内科; ⁹自治医科大学附属病院放射

線科; ¹⁰日本赤十字社医療センター放射線腫瘍科; ¹¹兵庫県立がんセンター呼吸器内科; ¹²国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 QST 病院; ¹³岡山大学病院新医療研究開発センター; ¹⁴千葉大学医学部附属病院腫瘍内科。

論文責任者: 堀田勝幸。

受付日: 2020年11月11日, 採択日: 2021年1月2日。

要旨——遠隔転移を有する非小細胞肺癌の標準治療は薬物療法であり、局所治療の追加による生存延長効果は明確に示されていない。一方で、転移病変が限られている場合 (Oligometastatic disease) において、局所治療を行ったことにより長期予後が得られた症例が存在する。近年、Oligometastatic disease に対して局所治療の追加の意義を評価したランダム化比較試験が複数報告された。これらは、診断時から原発および限られた転移病変を有し、すべてに対して局所治療が可能な症例 (Synchronous oligometastatic disease) を対象としており、いずれ

の試験でも有望な結果が示されている。有効な薬物療法 (分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬など) の台頭や放射線治療技術の進歩により肺癌治療は多様化しており、局所治療の目的も変化しつつある。Oligometastatic disease に対する局所治療は、その侵襲性によるデメリットや薬物療法の中断に伴うリスクを考慮する必要があるが、新たな治療戦略の1つとなる可能性がある。

索引用語——Oligometastatic disease, 非小細胞肺癌, 局所治療

はじめに

Oligometastatic disease は、1995年にHellmanらが初めて提唱した疾患概念である。¹ Oligometastatic disease は、“少数転移”や“オリゴ転移”などと翻訳されることが多いが、明確な記述は決まっていない。転移を有するIV期の肺癌の標準治療は薬物療法である。² 一方で、転移病変数が限られている場合、IV期肺癌であっても手術などの局所治療を検討できるかは長い間議論があり、特定の対象に対して局所治療を行った後方視的検討では長期予後 (ひいては治癒) が期待されている。^{3,4} 2017年に発表されたIASLC TNM分類第8版では、胸郭外転移をM1b (肺以外の一臓器への単発遠隔転移) とM1c (肺以外の多発遠隔転移) に分け、遠隔転移の個数で新たに層別されるようになった。^{5,6} これは、M1bとM1cに明確な予後の違いが認められたことを根拠としている。⁷ しかし、それが局所治療の恩恵によってもたらされたものか、腫瘍本来の特性によるものかは現時点で不明であり、IV期の肺癌に対する局所治療の追加による生存延長効果は未だ明確に示されていないといえる。

近年、非小細胞肺癌においてOligometastatic diseaseを呈する疾患群を対象として、局所治療の意義を検討したいくつかのランダム化比較試験が報告された。これらは少数例の評価に留まっているが、いずれも局所治療に

よる予後の延長が示唆されている。本稿では、非小細胞肺癌におけるOligometastatic diseaseの特徴を分類化し、これらの前向き試験の結果および実臨床における局所治療の実施について概説する。なお、本稿で用いる“局所治療”は根治的治療 (完全切除もしくは十分な放射線量の照射) を指す。

Oligometastatic disease の分類と診断基準

Oligometastatic disease は多様な集団を包含する疾患群であり、その分類は治療法を考慮する際に重要である。ESTRO/EORTCは、臨床試験を円滑に進めるため2020年にOligometastatic disease分類の決定木を発表した。⁸ この分類は時間軸および治療を考慮したもので、同時性 (synchronous) か異時性 (metachronous) か、治療により誘発された (induced) か、残存病変 (persistence) か増悪病変 (progression) かなど、いくつかの質問によって分かれている。上記を参考に、非小細胞肺癌におけるOligometastatic diseaseの分類をTable 1に要約した。これらの分類によって、Oligometastatic diseaseの特徴および治療法は異なると考えられる。

Oligometastatic diseaseの診断において、現時点で明確な基準は存在しない。EORTCの調査によると、Oligometastatic diseaseに該当すると考える転移個数や転移臓器は研究者間でばらつきがみられ、最も意見が多

Table 1. Classification of Oligometastatic Diseases in NSCLC⁸

Synchronous oligometastatic disease	• Limited metastatic lesions existing at the same time (within about 6 months).
Metachronous oligometastatic disease	• Limited metastatic lesions newly progressing after local treatment for the primary site (after ≥ 6 months). In NSCLC, this mainly refers to localized postoperative recurrence (metachronous oligorecurrence).
Induced oligometastatic disease	• Limited metastatic lesions in which local treatment becomes possible with systemic chemotherapy (or other) when multiple metastases exist at the time of the diagnosis.
Repeat oligometastatic disease	• Limited metastatic lesions newly re-progressing after local treatment for oligometastatic disease.

NSCLC, non-small-cell lung cancer.

Table 2. Randomized Controlled Trials Examining the Addition of Local Treatment for NSCLC

	Gomez DR et al. ^{13,14}	Iyengar P et al. ¹⁵	SABR-COMET ¹⁶
Patient	Advanced NSCLC, stable with chemotherapy for 3 months or more	Advanced NSCLC, excluding EGFR/ALK alterations, stable with platinum-based chemotherapy for 4 cycles or more	Metastatic solid tumor, stable with chemotherapy for 3 months or more
Eligible number of metastatic lesions	Within 3 lesions outside the primary site	Within 6 lesions including the primary site	Within 3 organs/5 lesions including the primary site
Brain metastasis only	Eligible	Exclusive	Exclusive
Intervention	Surgery or radiotherapy for all lesions, followed by maintenance chemotherapy	SBRT for all lesions, followed by maintenance chemotherapy	SBRT for all lesions, followed by maintenance therapy
Comparison	Maintenance chemotherapy	Maintenance chemotherapy	Maintenance therapy
Primary endpoint	Progression-free survival	Progression-free survival	Overall survival
Registered number	N = 49	N = 29	N = 99 (NSCLC; N = 18)
Number of metastases in registered patients	Most (92%) had ≤ 2 lesions outside of the primary site.	Most (97%) had ≤ 3 lesions.	Most (93%) had ≤ 3 lesions.
Progression-free survival	11.9 months versus 3.9 months HR: 0.35 [90% CI: 0.18-0.66]	9.7 months versus 3.5 months HR: 0.304 [95% CI: 0.113-0.815]	12 months versus 6.0 months HR: 0.47 [95% CI: 0.30-0.76]
Overall survival	41.2 months versus 17.0 months	Not reported	41 months versus 28 months HR: 0.57 [95% CI: 0.30-1.10]
Treatment-related death	None	None	Interventional arm: 3 (5%) Comparison arm: None

NSCLC, non-small-cell lung cancer; SBRT, stereotactic body radiation therapy; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

かったものは“(原発病変を除く)2臓器以内3個以下”であった。⁹ それらをもとに、EORTCは2019年にコンセンサスレポートを発表し、Synchronous oligometastatic diseaseを“すべての病変に局所治療が可能で、3臓器以内5個以下の転移”と定義した。¹⁰

診断においては、画像評価が極めて重要となる。欧米では、CT検査の他にPET/CT検査が複数の報告で推奨されており、頭蓋内病変に対してはMRIが望ましいとされている。^{10,11} 各転移部位の生検は必須とされていないが、重複癌の可能性は常に念頭に置くべきである。病変が限局しない転移様式(癌性胸膜炎・心膜炎、癌性リンパ管症、髄膜癌腫症など)は除外される。一方、孤発性の場合(胸膜播種など)には例外的に考慮される。縦隔リンパ節転移(N2~3)は、過去の報告によって扱いが異なるが、¹² EORTCコンセンサスレポートによると原発病変に含め転移として評価しない。¹⁰ ただし、リンパ節転移の有無はOligometastatic diseaseにおける局所治療において明確な予後因子であり、³⁴ 局所治療の適応に関しては慎重に判断すべきである。

Synchronous oligometastatic disease

診断時から原発および限られた転移病変を有し、すべてに対して局所治療が可能な場合、Synchronous oligometastatic diseaseに分類される。近年、IV期非小細胞肺癌に対し局所治療の有効性を検討したランダム化比較試験は、主にSynchronous oligometastatic diseaseを対

象としている。以下に主な臨床試験結果を示す(Table 2)。

Gomez DRらは、IV期非小細胞肺癌で原発を含まない3個以内の転移を有し、1レジメン以上の標準的薬物療法で3ヶ月以上のstable disease(SD)が維持されている症例を対象として、すべての病変に局所治療(手術もしくは放射線療法)を行う試験治療群と、薬物療法の維持を行う標準治療群で比較を行った。49例がランダム化され44イベントが観察された時点の中間解析において、主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)は維持療法群に対して局所療法群で延長効果が大きかったため、早期有効中止となった。¹³ その後の報告では、全生存期間(OS)の延長も示唆されている。¹⁴

Iyengar Pらは、IV期非小細胞肺癌で原発を含む6個以下の病変を有し、4~6サイクル以上のプラチナ製剤併用療法でSDが維持されている症例を対象として、すべての病変に体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiation therapy; SBRT)を行う試験治療群と、薬物療法の維持を行う標準治療群でランダム化比較試験を行った。29例時点の臨時解析において、SBRT群は維持療法群に比べ主要評価項目であるPFSの延長が認められ、早期有効中止となった。¹⁵

Palma DAらは、Synchronous oligometastatic diseaseを有する固形癌(3臓器以下、5個以内)において標準治療で3ヶ月以上のSDが維持されている症例を対象として、すべての病変にSBRTを行う試験治療群と薬物療法

による維持療法を行う標準治療群でランダム化比較試験を行った (SABR-COMET 試験)。登録された 99 例のうち、非小細胞肺癌は 18% 含まれていた。主要評価項目である OS は、維持療法群に比して SBRT 群で延長する傾向が認められた。ただし、局所治療群において治療関連死亡が 3 例 (5%) で認められた。¹⁶

以上から、Synchronous oligometastatic disease においては局所治療を追加することで予後を延長させる可能性がある。上述した 3 試験に共通する重要な要素は、1) ランダム化時点において標準的薬物療法で安定な病態であること、2) 転移個数が少ないこと (登録症例の 9 割以上が原発+2 個以内)、の 2 点である。これは、IV 期症例に対して薬物療法が最も重要な治療戦略であり、局所治療により薬物療法の妨げにならないよう努めるべきであることを示唆している。また、2020 年の ASCO で発表された SINDAS 試験において、EGFR 遺伝子変異陽性例に対しても EGFR-TKI に局所治療を追加することで予後を延長させる傾向が示された。¹⁷ なお、診断時にリンパ節転移のない原発巣 (I 期相当) および単発の脳転移を有する症例は、局所治療のみで長期予後が報告されている。³ 同対象に対する治療は、上述した試験でも一部で除外されており、積極的な局所治療が適している可能性がある。

その他の Oligometastatic disease

原発病変への根治的局所治療後に限られた転移病変を認めた場合、Metachronous oligometastatic disease に分類される。非小細胞肺癌においては、限局した“術後再発”例を指すことが多い。その場合、病変の部位など個々の症例によるが、アプローチが容易であれば局所治療が考慮される。ただし、そのエビデンスは乏しく標準的治療は明確ではない。

診断時から複数の転移病変が認められたが有効な治療により減少し、限局した病変となった場合、Induced oligometastatic disease に分類される。昨今の新規に承認された有望な薬剤 (ドライバー遺伝子を標的とした薬剤や免疫チェックポイント阻害薬など) により、Induced oligometastatic disease に該当する症例は増加すると考えられ、¹⁸ 今後前向き試験を介したエビデンスの構築が求められる。

局所治療の最近の話題

非小細胞肺癌における転移巣に対する局所治療は、手術 (切除術) もしくは放射線治療を指す。どちらが優れているかという評価は難しいが、侵襲性や術後合併症を主眼としたそれぞれの治療手段における利点・欠点を踏まえて治療法が選択される。近年では、従来の放射線治療よりも大線量を短期間に照射する定位放射線治療が用

いられており、特に脳転移に対する治療としては一般的に広く行われている。さらに、2020 年 4 月の診療報酬改定に伴い SBRT の保険適用範囲に「5 個以内のオリゴ転移」が追加されたため、海外で創出されたエビデンスは本邦においても実地診療に与える影響が大きいと考える。¹⁹

おわりに

IV 期の非小細胞肺癌における Oligometastatic disease の考え方、および近年相次いで報告された局所治療のランダム化比較試験の結果をまとめた。これらの報告は、2000 年代に Oligometastatic disease に対し“治療”の可能性を示したものと^{3,4}とは異なり、求めるアウトカムが変化してきているように感じ取れる。すなわち、有効な薬物治療の台頭 (分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬) や放射線治療技術の進歩 (SBRT など) により治療は多様化しており、局所治療の目的として“治療”だけでなく“予後の延長 (一部では増悪するまでの期間の延長)”も重視されるようになった。それにより、転移個数の緩和など局所治療の適応となる対象は広がってくると考えられる。しかし、局所治療はその侵襲性によるデメリットや薬物療法の中断に伴うリスクを考慮する必要があることから、その適応は個々の病態で慎重に判断すべきとともに本邦における医療アクセスのバランスを鑑み、今後検討していくことが必要であろう。

執筆：二宮貴一郎 (ガイドライン-薬物療法及び集学的治療小委員会)

文献収集・評価：大熊裕介、海老規之、青景圭樹、大矢由子、阪本智宏、上月稔幸、野崎要 (ガイドライン-薬物療法及び集学的治療小委員会)、白井克幸、野中哲生、里内美弥子 (ガイドライン-放射線治療及び集学的治療小委員会)

統括：石川仁、堀田勝幸、滝口裕一 (ガイドライン検討統括委員会)

論文内容の認証：著者全員

本論文内容に関連する著者の利益相反：大熊裕介 [日当・講演料] アストラゼネカ (株)、ベーリンガーインゲルハイム (株)、イーライ・リリー (株)、中外製薬 (株) [研究費・助成金などの総額] アッヴィ合同会社、中外製薬 (株)、武田薬品 (株)、上月稔幸 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社、日本イーライリリー株式会社、里内美弥子 [日当・講演料] 中外製薬、アストラゼネカ、日本イーライリリー、プリストルマイヤーズスクイブ、小野薬品、ファイザー、MSD、大鵬薬品工業 [研究費・助成金などの総額] MSD、アストラゼネカ、小野薬品工業、武田薬品工業、中外製薬、ノバルティス、ファイザー、プリストルマイヤーズスクイブ、Abbvie、堀田勝幸

[日当・講演料]AZ, MSD[研究費・助成金などの総額]AZ, 中外, リリリー, BMS, アステラス, 滝口裕一[日当・講演料]中外製薬, アストラゼネカ, 日本イーライリリー[研究費・助成金などの総額]プリストルマイヤーズ, 日本イーライリリー[奨学(奨励)寄附金などの総額]小野薬品工業, 大鵬薬品, 中外製薬, 日本イーライリリー

REFERENCES

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13:8-10.
- 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2019年版. 金原出版; 2019.
- Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, Allen PK, Woo SY, Mahajan A, et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer.* 2006;106:1998-2004.
- Gao XL, Zhang KW, Tang MB, Zhang KJ, Fang LN, Liu W. Pooled analysis for surgical treatment for isolated adrenal metastasis and non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24:1-7.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11:39-51.
- 日本肺癌学会, 編集. 肺癌取扱い規約. 第8版. 金原出版; 2017:4-6.
- Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A 3rd, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1515-1522.
- 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.
- Levy A, Hendriks LEL, Berghmans T, Faivre-Finn C, Giaj-Levra M, Giaj-Levra N, et al. EORTC Lung Cancer Group survey on the definition of NSCLC synchronous oligometastatic disease. *Eur J Cancer.* 2019;122:109-114.
- 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.
- 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.
- Giaj-Levra N, Giaj-Levra M, Durieux V, Novello S, Besse B, Hasan B, et al. Defining Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *J Thorac Oncol.* 2019;14:2053-2061.
- 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.
- Wang X, Zeng M. First-line tyrosine kinase inhibitor with or without aggressive upfront local radiation therapy in patients with EGFRm oligometastatic non-small cell lung cancer: Interim results of a randomized phase III, open-label clinical trial (SINDAS) (NCT02893332). *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl):9508.
- Brighenti M, Petrelli F, Barni S, Conti B, Sarti E, Ratti M, et al. Radical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer: Ready for prime time? *Eur J Cancer.* 2017;79:149-151.
- 令和2年厚生労働省告示第57号: 診療報酬の算定方法の一部を改正する件(告示). <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000603764.pdf>