HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	非小細胞肺癌および小細胞肺癌におけるoligometastasisの頻度および予後に与える影響についての検討
Author(s)	森永, 大亮
Description	配架番号：2962
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16652号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16652
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98262
Type	doctoral thesis
File Information	MORINAGA_Daisuke.pdf, 全文

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

非小細胞肺癌および小細胞肺癌における
oligometastasis の頻度および予後に与える
影響についての検討

(Frequency and Prognostic Impact of Oligometastasis in Non-Small Cell

Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer)

2025 年 9 月

北　海　道　大　学

森永　大亮

学　位　論　文

非小細胞肺癌および小細胞肺癌における
oligometastasis の頻度および予後に与える
影響についての検討

(Frequency and Prognostic Impact of Oligometastasis in Non-Small Cell

Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer)

2025 年 9 月

北　海　道　大　学

森永　大亮

目　　次

発表論文目録および学会発表目録　・・・・・・・・　1 頁

要旨　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　3 頁

略語表　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　6 頁

緒言　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　7 頁

実験方法　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　14 頁

実験結果　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　17 頁

考察　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　47 頁

総括および結論　・・・・・・・・・・・・・・・・・　51 頁

謝辞　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　52 頁

利益相反　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　53 頁

引用文献　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　54 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Daisuke Morinaga, Jun Sakakibara-Konishi, Ryohei Kamada, Masahiro Kashima, Kosuke Tsuji, Shotaro Ito, Megumi Furuta, Tetsuaki Shoji, Yuta Takashima, Hidenori Kitai, Yasuyuki Ikezawa, Hiroshi Taguchi, Tatsuya Kato, Yoshiki Shinomiya, Kanako C Hatanaka, Yutaka Hatanaka, Satoshi Konno
   Frequency and Prognostic Impact of Local Ablation Therapy for Oligoprogression in Non-Small Cell Lung Cancer
   Thorac Cancer. 2025 16(13):e70119

2. Hashimoto K, Morinaga D, Asahina H, Ishidoya M, Kikuchi H, Yokouchi H, Harada T, Honjo O, Shigaki R, Takashina T, Fujita Y, Takahashi M, Kawai Y, Kida R, Ito K, Sukoh N, Takahashi A, Hommura F, Ohhara Y, Furuta M, Konno S, Hosomi Y, Oizumi S; Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial.
   Synchronous Oligometastasis and Oligoprogression as a Prognostic Marker in Patients With Extensive-Stage SCLC Treated With a Combination of Immune-Checkpoint Inhibitor and Chemotherapy (HOT2301).
   JTO Clin Res Rep. 2024 5:100715

3. Daisuke Morinaga, Kana Hashimoto, Hajime Asahina, Hisashi Tanaka, Osamu Honjo, Toshiyuki Harada, Hiroshi Yokouchi, Hajime Kikuchi, Ryota Shigaki, Taichi Takashina, Keiichi Nakamura, Yasutaka Kawai, Mamoru takahashi, Ryotaro Kida, Noriaki Sukoh, Kenichiro Ito, Ayumu Takahashi, Fumihiro Hommura, Yoshihito Ohhara, Megumi Furuta, Satoshi Konno, Yukio Hosomi, Satoshi Oizumi
   Prognostic Impact of Oligometastasis in Older Patients with Extensive-stage Small Cell Lung Cancer
   Respir Investig. 2025 May;63(3):373-382

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 森永 大亮、榊原 純、鎌田 凌平、古川 貴啓、酒井 碧、佐々木 賢太、畠山 酉季、辻 康介、佐藤 峰嘉、高橋 宏典、古田 恵、庄司 哲明、高島 雄太、北井 秀典、池澤 靖元、田口 大志、加藤 達哉、今野 哲

全身療法中に oligoprogression/oligorecurrence を認めた非小細胞肺癌症例の検討
第 65 回日本肺癌学会学術集会、2024 年 10 月 31 日、千葉

2. 田中 寿志、森永 大亮、橋本 佳奈、朝比奈 肇、菊池 創、横内 浩、
原田 敏之、本庄 統、志垣 涼太、高階 太一、藤田 結花、高橋 守、
河井 康孝、木田 涼太郎、伊藤 健一郎、須甲 憲明、高橋 歩、今野 哲、
細見 幸生、大泉 聡史
小細胞肺癌における oligometastasis/oligoprogression の検討（HOT2301）
第 65 回日本肺癌学会学術集会、2024 年 10 月 31 日、千葉

3. Daisuke Morinaga, Kana Hashimoto, Hajime Asahina, Hisashi Tanaka, Hajime Kikuchi, Hiroshi Yokouchi, Toshiyuki Harada, Osamu Honjo, Ryota Shigaki, Taichi Takashina, Yuka Fujita, Mamoru Takahashi, Yasutaka Kawai, Ryotaro Kida, Kenichiro Ito, Noriaki Sukoh, Ayumu Takahashi, Satoshi Konno, Yukio Hosomi, Satoshi Oizumi
Prognostic impact of oligometastasis in elderly patients with extensive-stage small cell lung cancer
ESMO Asia Congress 2024、2024 年 12 月 7 日、シンガポール

4. 森永 大亮, 榊原 純, 北井 秀典, 池澤 靖元, 加藤 達哉, 四宮 義貴, 畑中 佳奈子, 畑中 豊, 田口 大志, 今野 哲
非小細胞肺癌における oligoprogression の頻度および局所治療が予後に与える影響についての検討
第 38 回日本放射線腫瘍学会 高精度放射線外部照射部会学術大会
2025 年 5 月 25 日、札幌

5. Daisuke Morinaga, Jun Sakakibara-Konishi, Kosuke Tsuji, Shotaro Ito, Megumi Furuta, Tetsuaki Shoji, Yutaka Takashima, Hidenori Kitai, Yasuyuki Ikezawa, Hiroshi Taguchi, Tatsuya Kato, Yoshiki Shinomiya, Kanako Hatanaka. C, Yutaka Hatanaka, Satoshi Konno
Frequency and Prognostic Impact of Local Ablation Therapy for Oligoprogression in Non Small Cell Lung Cancer
World Conference of Lung Cancer 2025、2025 年 9 月 9 日、スペイン

要旨

【背景と目的】肺癌は世界的に全癌種の中で最も年間累計死者数が多い。肺癌は非小細胞肺癌（Non-small cell lung carcinoma; NSCLC）と小細胞肺癌 (Small Cell Lung Cancer; SCLC)に組織学的に分類される。NSCLC は肺癌全体の 80%以上を占め、SCLC は残り 20%前後とされている。近年では特に NSCLC に対しては免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint inhibitor; ICI) やドライバー遺伝子変異に対する標的治療薬の登場により、進行期の症例でも 5 年生存率が 20-30%程度まで延長した。しかし依然として根治に至る症例は少数である。これまで外科的治療や放射線治療などの局所治療 (Local ablation therapy: LAT) は早期の NSCLC を対象に施行され、進行期の症例に対しては症状緩和を目的として行われることはあっても、根治目的で施行されることはほとんどなかった。しかし近年 LAT の技術が発展したこともあり、進行期の NSCLC の症例に対しても長期予後を期待して LAT が積極的に行われるようになった。
進行期の NSCLC に対して LAT を検討する上で、全身治療中に大半の病変が制御されている一方で、一部の病変のみが増大もしくは新規出現している oligoprogression (OP) 症例は、LAT の特によい適応である可能性がある。 OP は 1995 年に Hellmann らによって提唱された oligometastasis (OM) に含有される概念であり、もともとはがんが局所進行と進行期の中間のような、病変数や空間的な分布が限局した状態を表す用語と定義されていた。 OM において増悪している病変はその他の病変と異なり治療に抵抗性を有しており、これらの病変を LAT で取り除くことで長期の病勢制御を期待できる可能性がある。しかし他癌種と比較すると NSCLC において OP 症例への LAT のエビデンスはきわめて限られている。また既報では NSCLC において 20-40%程度の症例で OP することが報告されているが、OP 症例における臨床的あるいは分子生物学的な特徴は明らかにされていない。そのため我々は当院で治療された NSCLC 症例のうち全身治療増悪時に OP 該当症例の頻度や、OM に対する LAT が予後の延長に与える影響について、また、OP の臨床的・分子生物学的特徴について後方視的に検討した。
　また OM に対する LAT の有効性が検討されている NSCLC と対照的に、SCLC はより悪性度が高く、増殖が速いこともあり、OM が存在しづらいとされている。一方で SCLC に対しても近年局所治療を試みる検討もあり、今回 SCLC における OM 該当症例の頻度を検討した。また OM 症例と非 OM 症例のける予後の差についても検討した。
【対象と方法】2015 年 1 月から 2024 年 2 月の間に北海道大学病院呼吸器内科にて治療された 510 名の NSCLC 患者の臨床情報および画像検査所見をもとに、病勢進行を認めた時点の病変数を計測し、OP の定義に該当するかを検討した。また無増悪生存期

間 (Progression-Free Survival; PFS)、全生存期間 (Overall Survival; OS)、局所無増悪生存期間 (Local PFS; LPFS) および OP 確認後の OS (OP-OS) を Kaplan-Meier 法を用いて OP 群と非 OP 群で比較した。また OP 群の分子生物学的背景に関して、診断時および OP 時に十分な検体がある症例を対象とし RNA シークエンスを実施した。また SCLC において 2019 年 9 月から 2022 年 6 月までに全 17 施設で治療された症例の画像を後方視的に検討し、OM に該当する頻度を検討するとともに、これらの症例の予後について OM 群と非 OM 群で比較した。

【結果】NSCLC に対して当院で全身治療を受け、1 回以上病勢進行を認めた 510 症例のうち、OP をきたした症例は 106 名 (23.6%) であった。うち OP と診断されたのち全身治療を受けず､緩和治療に移行した6例を除いて全100名で予後の解析を行った。治療方法ごとに予後について比較すると、PFS の中央値は全身治療群で 6.0 か月、LAT 併用群では 5.9 か月 (p=0.99) で有意差はなかった。また LPFS は全身治療群で 6.7 か月、LAT 併用群で 8.3 か月 (p=0.38) と有意差はなかったものの、LAT を加えることで延長する傾向を認めた。OP-OS の中央値は全身治療群で 35.1 か月、LAT 併用群で 64.1 か月 (p=0.55)、OS の中央値は全身治療群で 55.1 か月、LAT を追加した群で 78.1 か月 (p=0.57) といずれも有意差はつかなかったものの、LAT 併用群で延長する傾向を認めた。RNA シークエンスを行い、診断時と OP 時の検体の遺伝子の発現の特徴について検討した結果、OP 症例では診断時と比較して細胞外マトリックスやケラチンフィラメント等の遺伝子発現に変化が認められた。

次に SCLC について、初回治療開始前の全 228 例において、48 名 (21.0%) が OM に該当した。これらの症例では非OM症例と比較してOSは20.5か月対15.0か月 (p=0.03) と有意に予後が良好であった。また 1 次治療が増悪した全 171 例の内 91 例 (53.2%) が OP に該当した。これらの症例は非 OP 症例と比較して OS が 15.1 か月対 7.5 か月 (p=0.03) と有意な延長を認めた。

【考察】NSCLC における OP の頻度について、本検討では 23.6%の症例が OP に該当した。この結果は既報とも矛盾せず、少なからぬ症例が経過中に OP となることが判明した。また OP の予後について、今回 LAT 群と全身治療群で比較を行い、LPFS や OP-OS を中心に LAT 群で予後の改善傾向を認めたものの、有意差はつかなかった。また患者背景から LAT の追加により明らかな恩恵が得られる因子を同定できなかった。既報でも OP に対して LAT の上乗せが予後延長効果を示したものがある一方で、LAT を加えても予後の延長が認められなかった報告も複数あり、OP に対する LAT の有効性は定まっていない。LAT の追加により長期生存が得られた症例報告は散見されるものの、病変数のみでは LAT による恩恵を得られる症例を十分に選別できず、今後さらなる患者選択の指標となる因子を探索する必要がある。

今回 OP の分子生物学的な特徴を明らかにするため、診断時および OP 時の検体を用いて遺伝子発現の差異を検討したところ、細胞外マトリックスやケラチンフィラメント関連等の遺伝子発現に変化が認められた。OM における遺伝子発現の特徴について OP に限定して遺伝子発現の変化を検討した報告はないため、本報告は意義のあるものである。また今回発現に変化があった遺伝子と OM との関連を報告した論文はなく、これらの遺伝子が OM の病態への関与の有無やその役割についても今後検討の余地がある。

またこれまで OM が存在しづらいとされていた SCLC においても初回治療開始時点で 2 割、2 次治療開始時点で 5 割程度が OM に該当し、OM 症例では非 OM 症例と比較し予後が有意に良好であった。今後はこれらの症例における局所治療の有用性についての検討がまたれる。

【結論】OP した NSCLC において、LAT の追加は局所制御の改善および予後の延長傾向を示したものの、有意な OS の延長には寄与しなかった。OP に対して LAT を検討する上では、今後臨床的・分子生物学的な特徴をもとに、LAT の恩恵が得られるような一群を同定する必要がある。また SCLC においても OM が存在し、これらの症例では予後が良好であったことから、今後 SCLC においても病変数に基づいた治療戦略の可能性を検討すべきである。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

ALK	anaplastic lymphoma kinase
CI	confidence interval
EGFR	epidermal growth factor receptor
ES	extensive stage
HR	hazard ratio
ICI	immune checkpoint inhibitor
LAT	local ablation therapy
LIPI	Lung Immune Prognostic Index
LPFS	local progression-free survival
LS	limited stage
NLR	Neutrophil to Lymphocyte ratio
NSCLC	non-small cell lung cancer
OM	Oligometastasis
OP	Oligoprogression
OP-OS	overall survival after oligoprogression
OS	overall survival
PFS	progression-free survival
SCLC	small cell lung cancer
SOM	synchronous oligometastasis

緒言

1）非小細胞肺癌について

肺癌は全世界の悪性新生物の中で一番高い死亡率を有する (Ferlay et al. 2021)。その中でも肺癌全体の約 80%を占める非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) は予後不良な癌種である (Molina et al, 2008)。この傾向は我が国においても例外でなく、2022 年度の人口動態統計がん死亡データによれば部位別のがん死亡数は男性では 53,750 人で最も多く、女性も 22,913 人で大腸に次いで 2 番目に多かった (Cancer Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan)。粗死亡率も本邦の高齢化を反映して増加傾向であるが、一方で年齢調整死亡率は 20 年以上緩徐に低下している。この理由の 1 つとして NSCLC における著しい治療薬の進歩が挙げられる。癌化を促進するドライバー遺伝子変異を有する症例に対しては *EGF*R 遺伝子変異に対する gefitinib の登場を皮切りに (Maemondo et al. 2010)、現在は *ALK*、*ROS1*、*BRAF*、*MET*、*RET*、*KRAS*、*NTRK*、*HER2* など各ドライバー遺伝子に対する特異的な標的治療薬が開発され、予後の大きな延長が得られている (Shaw et al. 2014/Shaw et al. 2020/Planchard et al. 2017/Drilon et al. 2024/Melosky et al. 2025)。またこれらのドライバー遺伝子変異を有していない症例に対しても近年免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitor: ICI) の登場により、初回治療から ICI を用いた治療を行うことで予後不良であった進行期のドライバー遺伝子陰性の症例においても 5 年生存率で 20-30%程度の長期生存が得られるようになった (Brahmer et al. 2023/ Novello et al. 2023/ Garassino et al. 2023/ Peters et al. 2024)。しかしながら、これらの多くの症例は経過中にいずれ再発し、根治する可能性はきわめて低い。そのため薬物治療の開発に加え、従来は早期症例にのみ行われていた外科的治療や放射線治療などの multi-modality による集学的治療の進行期への応用についても試みられている。特に放射線治療は、ICI の登場後、照射により腫瘍抗原の提示が起こり、免疫反応が賦活化することで ICI の治療効果の増強が得られる、いわゆる abscopal 効果が期待されている (Ngwa et al. 2018)。また外科的手術においても近年の免疫チェックポイント阻害薬を含めた周術期治療の発展により、Ⅲ期症例に対する介入や (Cascone et al. 2024/ Spicer et al. 2024)、進行期症例に対するサルベージ手術の適応の検討など (Sekino et al. 2024) も積極的に行われている。

2）Oligometastasis について

Oligometastasis (OM) は 1995 年に Hellmann らによって最初に提起された概念である (Hellman S et al. 1995/Weichselbaum et al. 2011)。がんは通常、局所に限局した早期の状

態から病勢進行に伴い全身性に播種していくことが知られているが、一方で OM においては進行期の癌でありながら病変数や病変部位が比較的限定されており、局所での増悪が主体となっている早期がんと進行期のがんの中間のような病態と定義されている。現在 OM の概念はいくつかの変遷を経て、病変数の上限や病変臓器数、局所治療 (Local ablation therapy: LAT) の実施可能性など、様々な要素を加味して多くの分類方法が提唱されている。これらの OM の細分化の試みのうち、近年 European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) および European Organization for Research and Treatment of Cancer Oligo Care project から OM に関する新分類が提唱され (Guckenberger et al. 2020)、その臨床的な妥当性が前向き・後ろ向きに検証されている (Baker et al. 2022/Willmann et al. 2022/Kang et al. 2024) (**図 1**)。この分類では OM を、診断時に病変数・病変臓器が限定的な Synchronous oligometastasis (SOM) に加え、各種治療後の経過観察中に一部の既存病変の再増大または限られた新規転移を認める oligorecurrence や、治療継続中に一部の既存病変が治療抵抗性である oligopersistance、そして既存病変または新規の限られた病変のみが増悪する oligoprogression (OP) など 9 つに細分化している。

NSCLC において OM が近年着目されるようになった理由として、放射線治療をはじめとした LAT の技術の進歩により増悪している病変が限定的であれば、進行期であっても増悪している病変に LAT を比較的安全に加えることができるようになったことが挙げられる。治療抵抗性となっているがん細胞を LAT により物理的に除去できれば、長期の病勢制御や根治に近い状態が得られる可能性がある。これらの理論的背景をもとに、近年 OM に対して LAT 効果に対する検討が積極的に行われている。しかし OM の臨床像や、LAT が予後に与える影響について、確固たるエビデンスは少ない。これらのエビデンスが十分ではない理由はいくつかあり、主に① OM の定義が試験によって異なるため、試験間の比較が困難であること ② OM に対する LAT の有効性を検証するための比較試験が少ないため、LAT を追加することで従来の全身治療のみの症例と比較して予後が本当に延長するか明らかでないこと ③ OM に対する介入検討では多くが癌種を特定せず多癌種を対象としており、NSCLC に特有な十分なエビデンスが集積されていないことなどが挙げられる。

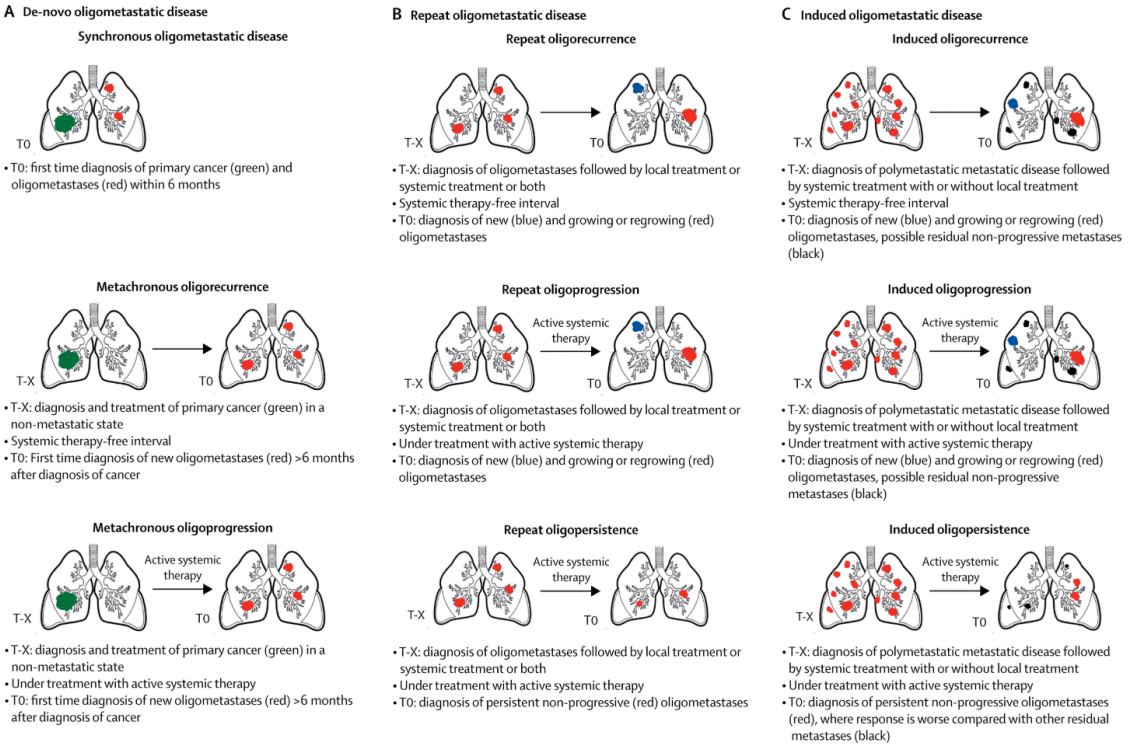


図 1

欧州腫瘍放射線学会による OM の分類

OM が治療開始時点にあったか (De-novo oligometastatic disease)、経過中に出現したか (induced oligometastatic disease)、OM を繰り返しているか (repeat oligometastatic disease)、という項目や、一部の病変だけが全身治療に反応せず増大しているか (oligopersistance) や一度小さくなった病変のうち一部の病変のみが増悪している (oligorecurrence) などの項目に照らし合わせて 9 つに細分類している。

参考文献：Guckenberger et al. 2020 より引用

3）NSCLC における OP について

もともと OP に対する局所治療は乳癌や前立腺癌、大腸癌などで積極的に検討されていた (Ost et al, 2018/Palma et al, 2019/Phillips et al, 2020/Supiot et al, 2021)。乳癌や前立腺癌は内分泌療法の適応となるような、比較的進行が緩徐な一群が存在することが報告されている。これらの症例は特に LAT を追加する猶予があり、また局所治療によって全身性の転移がある症例でも次の全身治療までの期間を延長できるなどの効果が示されてきた。また大腸癌では、原発巣が安定している場合には肝転移が少数個である場合手術による肝切除が実臨床で行われており、エビデンスも豊富である (Fong et al. 1999/Tomlinson et al. 2007)。その中でも切除された肝病変の遺伝子発現をもとにクラスタリングを行い、早期に増悪する症例や根治に近いような良好な予後が得られる症例を同定した報告もある (Pitroda et al, 2018)。これは現在の病変数のみに基づいた OP の分類に、分子生物学的な要素を加味することで予後がより層別化できることを示した点で画期的であったといえる。

肺癌における OP のエビデンスは、現在また数が十分ではなく、また結果に関しても相反するものがある。前向き試験で NSCLC の OP 病変に対して LAT を加えることで予後の改善を認めたという報告がある (Tsai et al, 2023) 一方で、NSCLC を対象として LAT の予後への影響を検討した第Ⅱ/Ⅲ相試験である NRG-LU002 では PFS および OS とも LAT 群で有意な予後の改善を認めなかった (Iyengar et al. 2024)。NRG-LU002 試験において対象症例が OP だけでなく SOM も混在していること、また脳病変については転移個数の制限がなく、いわゆる polymetastatic な症例が含まれていたことなどが先述の研究と異なる結果になった原因として考察されている。いずれにしてもこれらの少数例の不均一な集団の結果から、現時点で LAT の有用性について結論を出すことは難しい。LAT の追加を検討する上では今後上述の大腸がんの肝転移の報告のように、病変数の他にも患者背景や、転移部位など様々な要素を考慮して患者選択を行い、LAT の恩恵が得られる一群を同定する必要があると思われる。

4) Repeat OP の特徴について

Repeat OP は先述の OM の 9 分類の中の 1 亜形として定義されている (Guckenberger et al. 2020)。Repeat OP は OP に対して治療をした後、再度 OP となる症例を指す用語である。同提言の中で Repeat OP の頻度についての言及はなかったが、過去のいくつかの後方視的検討からは 26.9-72.7%とかなり幅がある数字が報告されている (Li XY et al. 2020/Xuzhang et al. 2023/Friedes et al. 2024)。OP を繰り返していることから、局所での進行が主体で、LAT の適応についても考慮されうるが、これらの予後に与える影響や、repeat OP になりやすい症例の臨床的特徴などは現時点で不明である。既報では

LAT を受けた repeat OP 症例では LAT を受けていない repeat OP 症例と比較して有意な PFS および OS の改善を認めたとの報告 (Xuzhang et al. 2023) もあり、LAT のよい適応である可能性も示唆されているが、そもそも repeat OP に関する検討自体が限られており、十分なエビデンスはない。

5) OM の NSCLC における遺伝子学的な特徴について

OM に関する臨床研究では、OM 症例における患者背景の特徴について検討がなされているが、現時点で確立されたものはない。加えて、OM 症例が遺伝子学的に非 OM 症例とどのような差異があるのか、ということに関しての報告はきわめて限られている。Liao らは OM 症例において非 OM 症例と比較して *ERBB2*、*ALK*、*MLL4*、*PIK3CB*、*TOP2A* などの遺伝子の発現が有意に低いことを報告している (Liao et al. 2023)。また De らも SOM の症例を対象に OM 症例の分子学的な特徴を検討したところ、*EGFR* 遺伝子変異があると OS が延長し、一方で *STK11* 遺伝子変異があると PFS が短くなることを示した (De et al. 2023)。ただこれらの検討はいずれも初回治療開始時点で OM である SOM のみを対象としていることや、いずれも症例数が限定的であり、*EGFR* や *ALK* などの遺伝子変異の陽性率は患者集団によって大きく異なるため、これらの結果をそのまま実臨床に敷衍できるかは不明である。また SOM と比較して OP における遺伝子学的な特徴についての報告は非常に乏しい。Liao らは NSCLC の中でも予後不良因子として挙げられる肝転移での OM 症例において、遺伝子学的な特徴を同定する試みを行った (Liao et al, 2025)。同研究の中には少数例の OP 症例が含まれていたものの、SOM と OP 症例においてその後の適切な治療内容が異なるか、といった検討はなされておらず、OP の遺伝子発現における特徴は不明である。本検討では OP 症例の遺伝子学的な特徴を検討することで、OP の成立や増悪に関する特徴的因子を同定できる可能性がある。ただ実際には OP 時の局所治療としては侵襲の低さから外科手術よりも放射線治療が選択されることが多く、またその場合 *EGFR* 遺伝子変異における T790M 変異などの治療戦略に関わるような耐性遺伝子等の検索の必要性がなければ (Mok et al, 2017) 基本的には組織学的な検索がなされずに治療を行うことが大半であるため、検査に利用できる検体はきわめて少ないことが予想される。

6) SCLC について

小細胞肺癌 (Small Cell Lung Cancer; SCLC) は肺癌全体の 15-20%を占めており (Siegel et al. 2021)、増殖能が高い。小細胞肺癌は胸郭内の局所に限局した限局型 SCLC (Limited-stage small cell lung cancer) と進展型 SCLC (Extensive-stage small cell lung cancer; ES-SCLC)に大分される。診断時には既に多くの転移性病変を有している ES-SCLC で

発見されることが多い (Rudin et al. 2021)。そのため予後も不良で、5 年生存率も 2.8%—7.0%程度と NSCLC と比べて著しく低い (Schabath et al. 2014/Rudin et al. 2021)。20 年以上治療薬の進歩もみられなかったが、近年 1 次治療において ICI と化学療法の併用療法による予後の延長が示され、標準治療となった (Horn et al. 2018/Paz-Ares et al. 2019)。しかし 5 年生存率は 12%と決して予後は良好とはいえず (Reck et al. 2024)、さらなる治療法の開発が待たれる。

7) SCLC の OM について

ES-SCLC に対して化学療法後に胸部放射線照射の上乗せ効果の有効性を検討した第 III 相試験である CREST 試験では、主要評価項目である 1 年生存率の有意な延長を示せなかった (Slotman et al. 2015)。しかし同試験のサブグループ解析では転移病変数が 2 個以下の症例では 3 個以上の症例と比較して胸部照射の追加により有意に予後の改善を認めた (Slotman et al. 2015)。この結果からは SCLC においても特に病変数が少ない、いわゆる OM の状態に近い症例の中には局所治療により恩恵が得られることが示唆される。

欧州放射線学会と米国放射線腫瘍学会の合同コンセンサスでは、臓器網羅的な OM に関する提言がなされているが、その中で増殖能の高い SCLC では OM が存在しづらい癌種として例示されている (Lievens et al. 2020)。実際に他癌種と比較して SCLC では OM に関する報告は明らかに限られており、いずれも少数例の後ろ向き研究のみである (Xu et al. 2017/Shirasawa et al. 2019/Zheng et al. 2023)。しかしこれらの検討ではいずれも OM の頻度を 20-30%程度と報告しており、また Shirasawa らの報告の中では非 OM と比較し OM 群で PFS および OS の双方で有意に予後が良好であるなど、SCLC においても病変数が少なく予後がよい一群がいる可能性がある。しかしこれらの報告は ICI 登場前の症例を対象としており、ICI 投与後の症例において OP が予後に与える影響は不明である。この状況を踏まえると、特に ICI＋化学療法の併用療法を行う症例において、OM の頻度や予後に与える影響については検討の余地がある。

8）本研究の仮説

既報では NSCLC 症例において OP が 20-40%程度に認められるとの報告があるが (Li et al, 2020/Rheinheimer et al/Xuzhang et al, 2023/Friedes et al, 2024)、これらの報告は *EGFR* 遺伝子変異陽性の症例のみを対象とした場合や、ICI や各分子標的治療薬などの治療薬別の集団に限定した場合が多く、real-world でどれくらいの症例が OP に該当するのか不明である。本検討は治療薬剤や遺伝子変異に制限を設けない実臨床に即した状態で、OP に該当する頻度がこれまでの後ろ向き研究の報告と同様に 30%程

度存在するのか検討する。また OP の治療に関して LAT が予後に与える影響は現時点で不明であるが、我々は遺伝子変異の有無や治療内容などの臨床背景ごとに細かく予後を検討することで、LAT の恩恵が得られる一群を同定することができる可能性があると考えた。また大腸がんにおける OM 病変の切除の検討のように (Pitroda et al, 2018) 臨床情報にさらに分子生物学的な知見を追加することで、LAT の追加など治療選択を考慮するうえで指標となるような知見が得られる可能性があるため検討することとした。

SCLC においては ICI＋化学療法の登場後に OM に関する報告がなかったため、初回治療で ICI＋化学療法を受けた症例において OM が ICI 登場前の報告と同様に 2-30% 程度存在し、そしてこれらの症例ではその後の予後についてもよい可能性があると考え、OM が存在するかについて検討することとした。

9）本研究の目的

実臨床において、NSCLC の治療後に OP となる症例の頻度を明らかにするとともに、LAT が予後に与える影響について検討する。また臨床情報に加え OP 症例の分子生物学的な特性を検討することで、OP の治療選択において参考となりうる因子を同定することを目的とする。

さらに SCLC においては OM の頻度について検討するとともに、OM 症例の臨床的な背景やこれらの OM 症例が予後に与える影響について検討する。

実験方法

患者情報

北海道大学病院病呼吸器内科にて NSCLC の病理診断を受けた 20 歳以上の症例のうち、同科にて全身治療が行われ、2015 年 1 月から 2024 年 2 月までに増悪をきたした症例を対象として、増悪時の画像を後方視的にスクリーニングし、OP に該当するか検討した。

NSCLC の治療中に OP となった症例に関して、年齢・性別・臨床病期・治療ライン・前治療の奏効期間・喫煙歴・ドライバー遺伝子変異の有無・PD-L1 の発現率・増悪時の病変数および病変臓器数・増悪時の病変部位などの臨床情報を収集した。また LAT の有無やドライバー遺伝子変異の有無をもとに全体を 2 群に分類し、各因子の予後に与える影響について検討した。

SCLC においては北海道大学病院および北海道肺癌臨床研究会参加の合計 17 施設で 2019 年 9 月から 2022 年 6 月の間に ICI＋化学療法を投与された ES-SCLC 症例もしくは局所治療後に再発し ICI＋化学療法を投与された LS-SCLC を対象に、初診時および増悪時の画像を後方視的にスクリーニングし、OM に該当するかを検討した。臨床情報については年齢・性別・臨床病期・治療ライン・喫煙歴・増悪時の病変数および病変臓器数・増悪時の病変部位などの臨床情報を収集した。また SCLC においては OM がどれほどの頻度で存在するか、あるいは病変数や病変臓器数などの OM の定義が局所治療を追加する際に適切かという問題に対してコンセンサスがないことから、過去に OM を検討する際に用いられたいくつかの定義に照らし合わせて、それぞれの頻度および OM 群と非 OM 群で予後の比較を行い、SCLC における適当な OM の定義についても検討した。

本検討において好中球リンパ球比率 (Neutrophil to lymphocyte ratio; NLR)は治療開始時点の血液検査の値のうち好中球数をリンパ球数で除して算出した。また Lung Immune Prognostic Index (LIPI) スコアについては好中球数/（白血球数－好中球数）>3 と LDH>正常上限に合致する項目数を 2 個→High 群、1 個→Intermediate、0 個→Low 群とした。

臨床検体と RNA シークエンス

NSCLC の OP に該当する症例のうち、診断時および OP 時に十分な検体を有する症例を対象にホルマリン固定パラフィン包埋から AllPrep DNA/RNA Kits (QIAGEN, Venlo, Netherlands)を用いて RNA の抽出を行った。RNA の純度は OD260/280 が 1.6 以上および OD260/230 が 1.6 以上であることを TapeStation (Agilent Technologies, CA, USA)を用いて確認した。上記のプロセスを経て抽出した検体は RNA シークエンスを実施する

ためにタカラバイオ株式会社 (志賀県、日本) に送付した。同社にて Illumina NovaSeq 6000 instrument (Illumina, CA, USA)を用いて RNA シークエンスを施行した。遺伝子の発現量は Kkallisto tool (version 0.50.1)を用いて定量化した。定量化した後、tximport package (version 1.34.0)を用いて R (version4.4.2)にインポートした。発現差異解析は DESeq2 package (version 1.46.0)を用いて実施した。有意な遺伝子発現の変化は log2 fold change > 2.0 or log2 fold change < -2.0 かつ $p < 0.05$ と定義した。遺伝子発現の変化は volcano plots を用いて可視化した。また遺伝子オントロジー解析(Gene ontology analysis; GO) を実施し、その結果を cluster Pprofiler package (version 4.14.4)を用いて可視化した。

SCLC においては初診時も検体が僅少であることが多く、また OP 時でも外科的治療を行い十分な組織がある症例がほとんどいないことが予想されたため、RNA シークエンスによる検討は実施しなかった。

SOM の定義

SOM に関する頻度および予後に与える影響についての検討は SCLC においてのみ検討した。SCLC では SOM の存在自体が十分に検証されておらず、適切な SOM の定義についても検討されていない。そのため、今回我々は SOM の定義について、治療開始時点の画像を用いて、他癌種で用いられている 5 つの SOM の定義 (単一臓器 3 病変以下/肺病変を含まず 2 臓器 5 病変以下/肺病変を含む 2 臓器 5 個以下/肺病変を含まず 3 臓器 5 病変以下/肺病変を含む 3 臓器 5 病変以下) それぞれに照らし合わせて、頻度や予後の違いについて検討した。また SCLC では縦郭リンパ節は癒合傾向が強く、個数を数えることが困難であることや、局所治療として縦郭に対する放射線照射が選択され、リンパ節を個別に治療する可能性が低いため、縦郭内のリンパ節は複数個あっても 1 病変として測定した。

OP の定義

NSCLC に対する検討では OP は 1 次治療増悪時に臓器数を問わず、増悪もしくは新規出現している病変が 3 個以内の病変の症例と定義した。測定可能病変は縦郭リンパ節も含め 1 つずつ測定した。また明らかな胸水や心嚢水・髄膜播種・癌性リンパ管症などを有する症例はすべて非 OP 症例とした。また全身治療を受けておらず、外科手術後もしくは放射線後に少数個病変のみの再発をきたした症例は oligorecurrence として OP とは病態が異なると判断し除外した。

SCLC では、NSCLC と異なり OP の存在自体が十分に検証されておらず、適切な OM についても検討されていないことから、1 次治療増悪時の画像を解析対象とし、他癌種で用いられている 5 つの OM の定義 (単一臓器 3 病変以下/肺病変を含まず 2 臓器 5

病変以下/肺病変を含む 2 臓器 5 個以下/肺病変を含まず 3 臓器 5 病変以下/肺病変を含む 3 臓器 5 病変以下)それぞれに照らし合わせて、頻度や予後の違いについて検討した。また SCLC では縦郭リンパ節は癒合傾向が強く、個数を数えることが困難であることや、局所治療として縦郭に対する放射線照射が選択され、リンパ節を個別に治療する可能性が低いため、縦郭内のリンパ節は複数個あっても 1 病変として測定した。

LAT の定義

NSCLC および SCLC の双方で LAT は外科手術もしくは放射線治療など、OP 病変に対して行われた治療を指すものと定義した。必ずしも根治的な線量もしくは術式でなく、疼痛軽減などの緩和的な目的で施行されたものも LAT とした。また OP 病変が複数個ある場合、必ずしも全病変に LAT が加えられなくても、いずれか 1 病変に対して LAT が施行されていれば LAT 群に組み入れた。

統計解析

カテゴリ変数は頻度を記載し、連続変数はその中央値を記載した。カテゴリ変数に対しては χ^2 検定および Fisher の正確検定を行った。連続変数は Wilcoxon の順位和検定を用いて検定した。

客観的奏効率 (Objective response rate: ORR) は Response evaluation criteria in solid tumor (RECIST) 1.1 版 (Eisenhauer et al, 2009) を用いて、完全奏効 (Complete response: CR) もしくは部分奏効 (Partial Response: PR) が得られた症例の割合とした。

無増悪生存期間 (Progression-Free Survival: PFS) は OP の診断時から、病勢進行もしくは治療中止までの期間と定義した。局所の PFS (Local PFS: LPFS) は OP の診断時点から、OP 病変があった臓器での病勢進行を認めるまでの期間と定義した。全生存期間 (Overall Survival: OS) は初回治療の開始時点から死亡もしくは最終生存確認日まで、OP 後の OS (OS after oligoprogression: OP-OS) は OP の診断時点から死亡もしくは最終生存確認日までの期間と定義した。PFS、LPFS、OS、OP-OS はいずれも Kaplan-Meier 法を用いて算出し、群間比較にはログランク検定を行った。ハザード比 (Hazard ratio: HR) および 95%信頼区間 (Confidence Interval: CI) は Cox 比例解析モデルによる検討を行った。また単変量解析にて p 値が 0.05 以下の項目を多変量解析における検討項目とした。

すべての検討において統計学的有意差は p 値 < 0.05 とした。ソフトウェアは JMP Pro v17.0（SAS Institute, Cary, NC, USA）を使用した。

研究に利用する既存資料に関する、同意取得状況

本研究で用いる試料は、研究対象者に対して具体的な研究内容を提示せず、将来の医学研究のためという目的で文書により同意を得て保管したものである(包括的同意)。具体的には、以下の文書で同意を得ている。

- 「北海道大学病院　呼吸器内科：診療目的で採取された血液・尿・胸水・心嚢液・喀痰・唾　液・組織や、研究目的に提供いただく血液などの研究用保管とその利用」（生 023-0252/指 023-0389）
- 「北海道大学病院　呼吸器外科：診療目的で採取された血液・組織や、研究目的に提供いただく血液などの研究用保管とその利用」（生 022-0005/指 022-0056）
- 「組織の提供についての説明・承諾書」

研究対象者の人権に対する配慮

本研究に携わる全ての関係者は、「ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月修正)」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号、令和 5 年 3 月 27 日一部改正)」を遵守して実施した。

研究の実施許可

本研究の研究計画書は北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会にて承認を取得した (NSCLC に対する検討: 実施許可番号 023-0474/承認日 2024 年 4 月 22 日) (SCLC に対する検討: 実施許可番号: 023-0066/承認日 2023 年 5 月 30 日)。

実験結果

1）NSCLC における OP 症例の患者背景について

我々は該当期間に当院で全身治療を受け、その後再発した 510 症例をスクリーニングした。そのうち全身治療未施行で、外科手術もしくは放射線治療後に少数個病変のみで再発した oligorecurrence に該当する 61 症例を除外した。その後各症例で増悪時の画像所見を後方視的に解析し、OP の定義に該当するか検討したところ 106 例 (23.6%) が OP に該当した。さらに OP と診断されたのち治療を受けず緩和医療へ移行した 6 症例を除外し、全 100 症例を解析対象とした (**図 2**)。これらの症例を OP 後に全身治療のみで治療された全身治療 (Systemic treattment) 群は 79 例、LAT±全身治療が行われた LAT 群は 21 例で各々の患者背景の比較を行った (**表 1**)。年齢や性別、組織型や喫煙歴など、両群間で主だった患者背景に有意差はなかった。NSCLC において治療選択を考慮する際に重要な因子である PD-L1 の発現率についても両群間で有意な差はなかった (p=0.40)。さらにドライバー遺伝子変異について検討したところ、本邦で最も頻度が多い EGFR 遺伝子変異の頻度も両群間で 30%程度と両群間で有意な差はなかった (p=0.60)。また全身治療群のうち 32 例、LAT 群のうち 11 例が次世代シークエンサーを用いて検索されていた (**表 2**)。ドライバー遺伝子変異に関しては少数例のため両群間で統計学的な検討は行っていないものの、*ALK* や *RET* などの比較的標的治療の奏効率が高いドライバー遺伝子変異では特に LAT ではなく全身治療が OP 時に選択される傾向を認めた (**表 2a**)。またドライバー遺伝子以外の遺伝子変異については**表 2b** の通りであった。

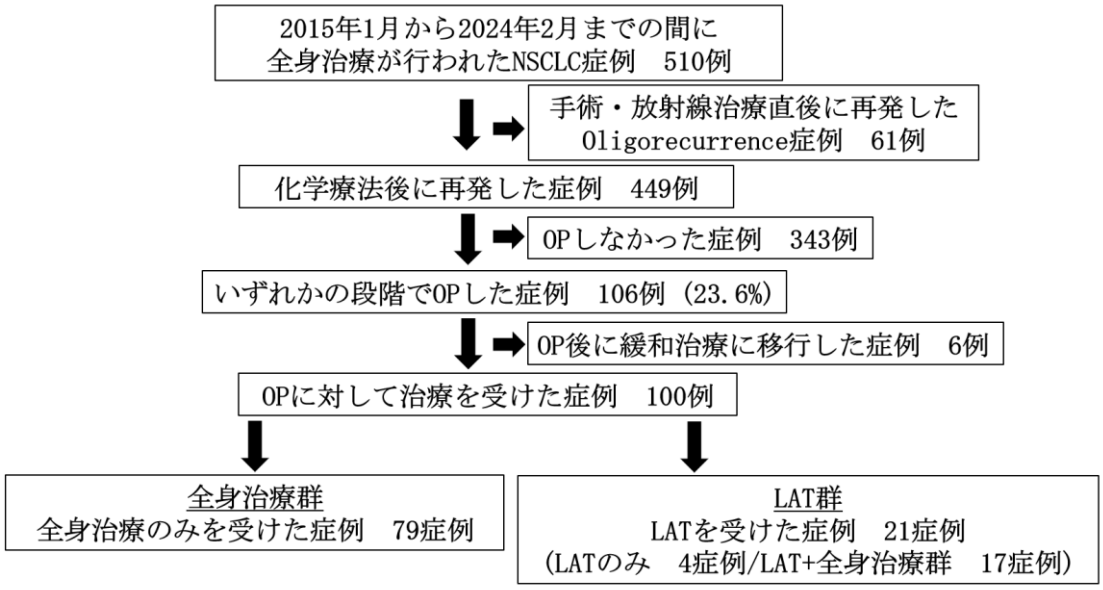


図 2

本研究における患者の組み入れの全体図

非 OP 症例や OP 後に治療を受けなかった症例は除外し、最終的に 100 例が解析対象となった。

うち 79 例が全身治療群、21 例が LAT 群に該当した。

表 1　OP 症例の患者背景

	全体 (n = 100)	全身治療群 (n = 79)	LAT 群 (n = 21)	p-value
OP 時の患者年齢 (中央値)	70 (41–84)	70 (41–81)	68 (41–84)	0.93
性別 (男性/女性)	55/45	42/37	13/8	0.62
根治的手術の既往 (あり/なし)	12/88	10/69	2/19	1.0

化学放射線療法の既往 (あり/なし)	**5/95**	**5/74**	**0/21**	**0.58**
診断時の病期 (I/II/III/IV)	**5/5/26/64**	**4/4/22/49**	**1/1/4/15**	**0.87**
OP に対する治療ライン (1 次治療/2 次治療以降)	**73/27**	**57/22**	**16/5**	**0.79**
前治療の PFS の中央値 (月) (95% CI)	**9.3 (6.3–9.3)**	**7.6 (6.3–10.3)**	**6.6 (5.1–8.2)**	**0.26**
喫煙歴 (あり/なし)	**73/27**	**58/21**	**15/6**	**1.0**
組織型 (腺癌/扁平上皮癌/NOS/その他)	**72/24/2/2**	**56/19/2/2**	**16/5/0/0**	**0.97**
PD-L1 発現 (22C3) (<1%/1–49%/≥50%不明)	**15/11/17/57**	**13/10/14/42**	**2/1/3/15**	**0.40**
ドライバー遺伝子変異の有無 (あり/なし)	**43/57**	**32/47**	**11/10**	**0.46**
EGFR 遺伝子変異の有無 (あり/なし)	**32/68**	**24/55**	**8/13**	**0.60**
増悪/新規出現している病変数 (1/2/3)	**67/26/7**	**50/24/5**	**17/2/2**	**0.15**
病勢進行している臓器数 (単一臓器/複数臓器)	**94/6**	**75/4**	**19/2**	**0.60**
単一臓器での増悪の場合その病変臓器				
肺	**68 (68.0%)**	**62 (78.5%)**	**6 (28.6%)**	**<0.01**
肝臓	**2 (2.0%)**	**2 (2.5%)**	**0 (0%)**	**1.00**
脳	**9 (9.0%)**	**1 (1.3%)**	**8 (38.1%)**	**<0.01**
副腎	**2 (2.0%)**	**2 (2.5%)**	**0 (0%)**	**1.00**
骨	**5 (5.0%)**	**2 (2.5%)**	**3 (14.3%)**	**0.06**

NSCLC 症例の OP 時の患者背景について、全身治療群と LAT 群で比較した。

表 2 次世代シークエンサーによる OP 症例の遺伝子発現の検査結果

(a) ドライバー遺伝子変異

	全身治療群 (n = 32)	LAT 群 (n = 11)
EGFR	**25**	**8**
ALK	**4**	**0**
***KRAS* G12C**	**0**	**1**
***MET* Exon14 Skipping**	**2**	**2**
RET	**1**	**0**

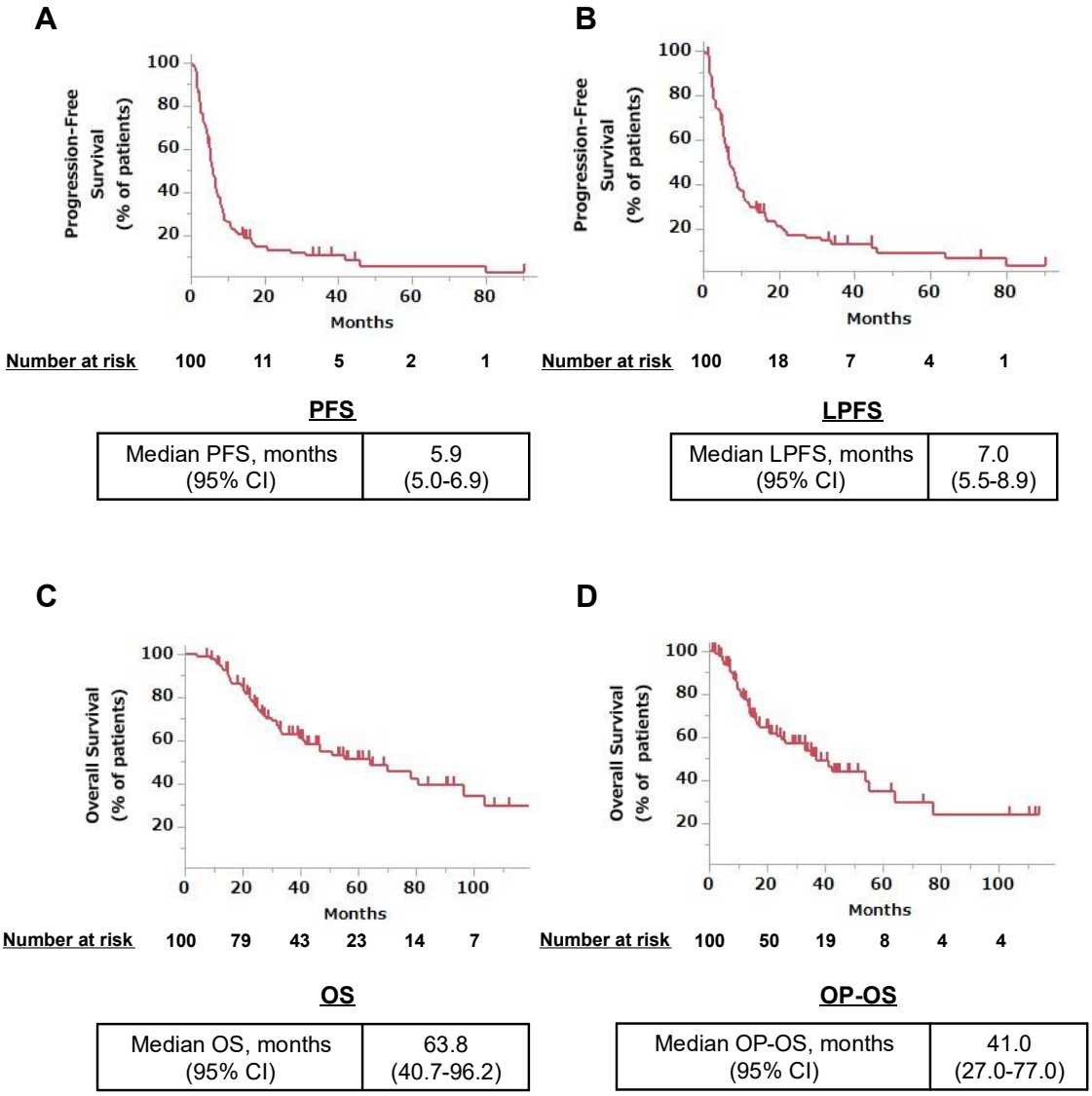
(b) ドライバー遺伝子以外の遺伝子変異

	全身治療群 (n = 32)	LAT 群 (n = 11)
PIK3CA	**2**	**3**
TP53	**3**	**0**
CTNNB1	**2**	**0**
***FGFR1* amp**	**1**	**1**
***FGFR3* amp**	**2**	**0**
***KRAS* G12V**	**2**	**0**
***BRAF* G469R**	**1**	**0**
***ERBB2* amp**	**1**	**0**
HMBS	**1**	**0**
LPR1	**1**	**0**
MYC	**1**	**0**

診断時に NGS が用いられた OP 症例を対象に、ドライバー遺伝子および非ドライバー遺伝子で検出された遺伝子異常を一覧化した。

2）OP 症例の予後への影響の検討

次に OP 後に治療をうけた 100 例の予後を検討した (**図 3**)。PFS の中央値は 5.9 か月 (95%CI: 5.0-6.9 か月) (**図 3A**)、LPFS の中央値は 7.0 か月 (95%CI 5.5-8.9 か月) (**図 3B**)、OS の中央値は 63.8 か月 (95%CI: 40.7 か月-96.2 か月) (**図 3C**)、OP-OS の中央値は 41.0 か月 (27.0-77.0 か月) (**図 3D**)であった。



PFS

Median PFS, months (95% CI)	5.9 (5.0-6.9)

LPFS

Median LPFS, months (95% CI)	7.0 (5.5-8.9)

OS

Median OS, months (95% CI)	63.8 (40.7-96.2)

OP-OS

Median OP-OS, months (95% CI)	41.0 (27.0-77.0)

図 3

OP 症例の生存成績について。

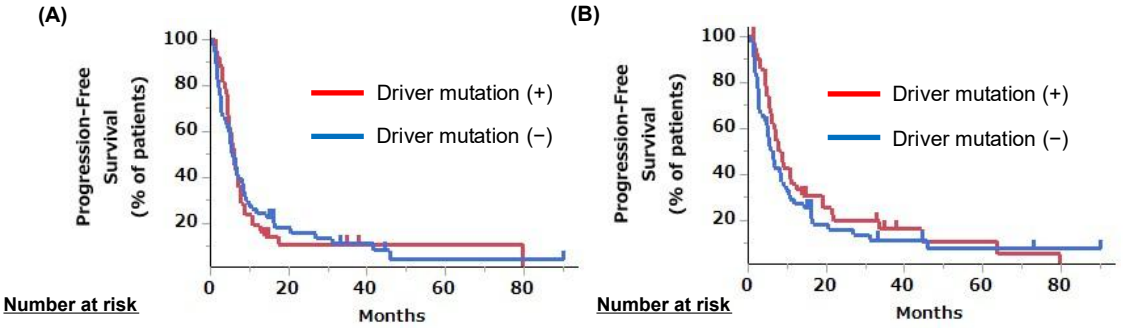
解析対象全体 (n=100) で検討した。

(A) PFS、(B) LPFS、(C) OS、(D) OP-OS

3）OP 症例におけるドライバー遺伝子変異の有無が予後に与える影響の検討

次に OP 症例をドライバー遺伝子変異の有無で 2 群にわけて、それぞれ予後の解析を行った。PFS の中央値はドライバー遺伝子変異陽性例で 6.0 か月、陰性例では 5.7 か月で有意な差はなかった (HR = 1.04、95% CI: 0.68–1.48) (p=0.87) (**図 4A**)。LPFS の中央値はドライバー遺伝子変異陽性例では 8.2 か月、陰性例では 6.2 か月で有意な差はなかった (HR = 0.79、95% CI: 0.52–1.22) (p=0.29) (**図 4B**)。OS の中央値はドライバー陽性例では 80.5 か月、陰性例では 39.2 か月とドライバー遺伝子変異陽性例で有意に良好であった (HR = 0.44、95% CI: 0.23–0.81) (p<0.01) (**図 4C**)。同様に OP-OS の中央値はドライバー遺伝子変異陽性例で 55.0 か月、陰性例は 24.7 か月で有意な延長を認めた (HR = 0.49、95% CI: 0.27–0.92) (p=0.02) (**図 4D**)。この結果からはドライバー遺伝子の有無は PFS および LPFS には影響も与えない可能性が示唆された。OS および LPFS がドライバー遺伝子陽性例で有意に良好であったことについては、ドライバー遺伝子変異陽性症例において 2 次治療以降でも治療効果の高い標的治療薬を有することが一因の可能性がある。

次にドライバー遺伝子変異陽性症例の中でも最も頻度の多い *EGFR* sensitizing mutation とそれ以外のドライバー遺伝子変異に分けて解析を行ったところ、PFS の中央値は EGFR 遺伝子変異陽性例で 5.9 か月、その他のドライバー遺伝子変異陽性例では 7.7 か月で有意な差はなかった (HR = 1.24、95% CI: 0.56–2.73) (p=0.59) (**図 5A**)。LPFS の中央値は EGFR 遺伝子変異陽性例では 8.9 か月、その他のドライバー遺伝子変異陽性例では 5.5 か月で有意な差はなかった (HR = 0.77、95% CI: 0.36–1.65) (p=0.50) (**図 5B**)。OS の中央値は EGFR 遺伝子変異陽性例では 80.5 か月、その他のドライバー遺伝子変異陽性例では未到達で有意差はなかった (HR = 1.31、95% CI: 0.36–4.73) (p=0.68) (**図 5C**)。同様に OP-OS の中央値は EGFR 遺伝子変異陽性例で 53.8 か月、その他のドライバー遺伝子変異陽性例は未到達で有意差はなかった (HR = 1.50、95% CI: 0.40–5.59) (p=0.54) (**図 5D**)。



Number at risk					
Driver mutation (+)	43	4	1	1	0
Driver mutation (−)	57	8	4	1	1

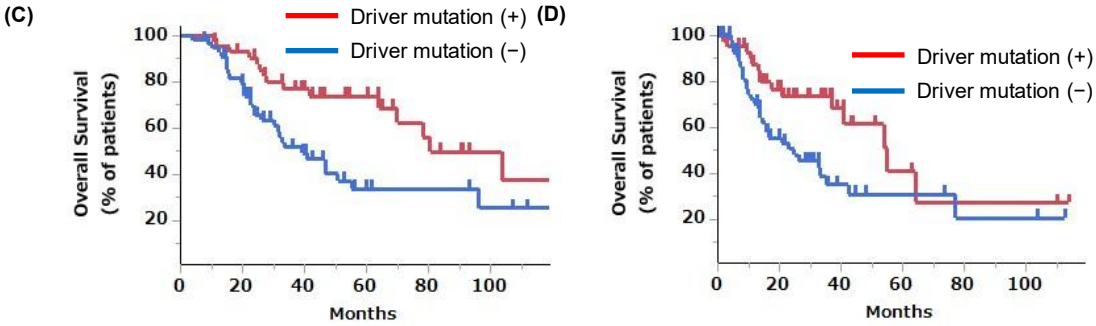
Number at risk					
Driver mutation (+)	43	9	3	2	0
Driver mutation (−)	57	8	4	2	1

PFS

	Driver mutation (+)	Driver mutation (-)
Median PFS, months (95% CI)	6.0 (4.7–7.7)	5.7 (4.1–8.1)
HR (95% CI)	1.04 (0.68-1.48)	
p-value	0.87	

LPFS

	Driver mutation (+)	Driver mutation (-)
Median LPFS, months (95% CI)	8.2 (5.9–11.2)	6.2 (4.5–8.5)
HR (95% CI)	0.79 (0.52-1.22)	
p-value	0.29	



Number at risk						
Driver mutation (+)	43	37	24	16	9	4
Driver mutation (−)	57	42	19	7	5	3

Number at risk						
Driver mutation (+)	43	25	11	4	2	2
Driver mutation (−)	57	24	8	4	2	2

OS

	Driver mutation (+)	Driver mutation (-)
Median OS, months (95% CI)	80.5 (63.8–NR)	39.2 (26.1–55.1)
HR (95% CI)	0.44 (0.23-0.81)	
p-value	<0.01	

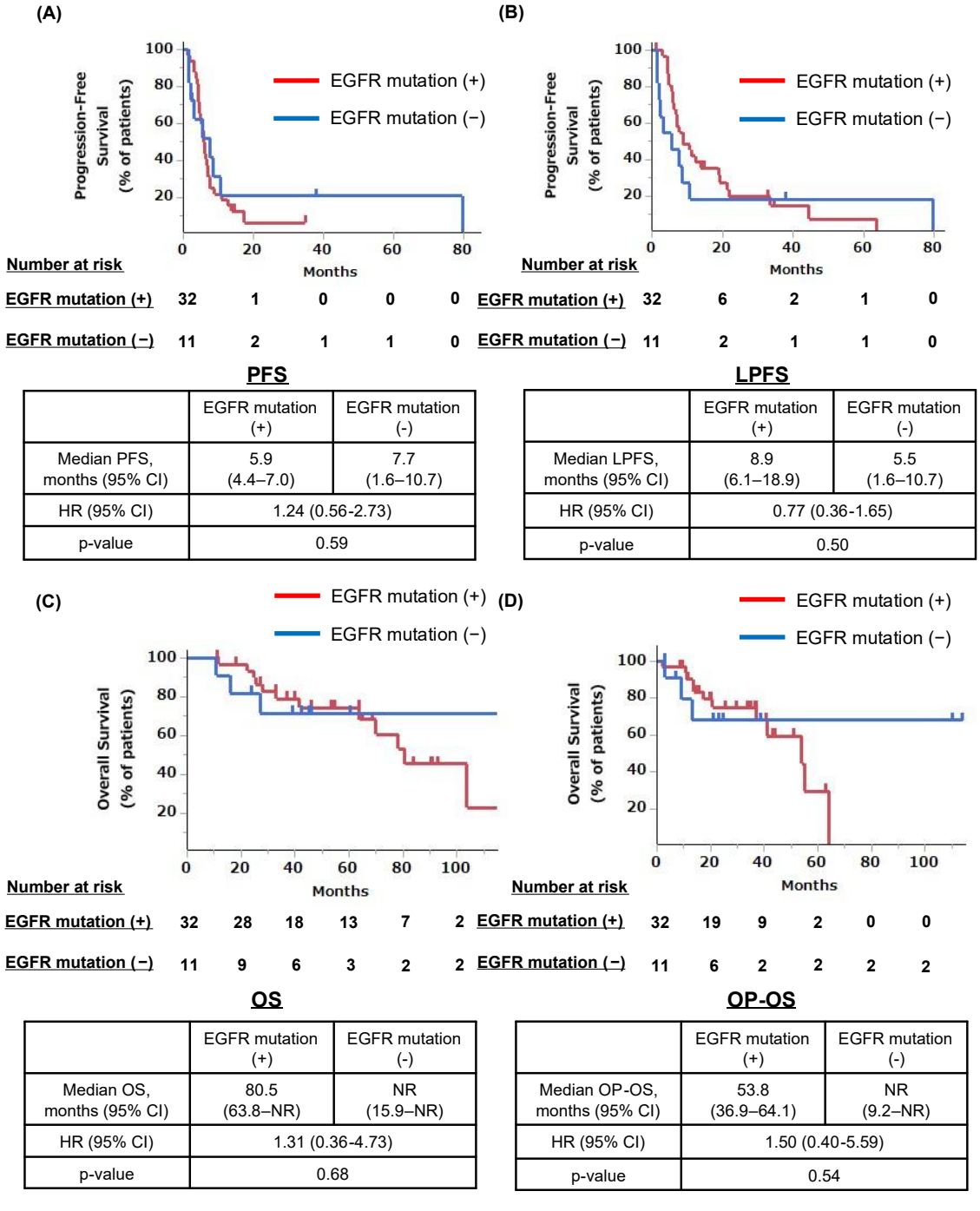
OP-OS

	Driver mutation (+)	Driver mutation (-)
Median OP-OS, months (95% CI)	55.0 (36.9–NR)	24.7 (13.8–42.2)
HR (95% CI)	0.49 (0.27-0.92)	
p-value	0.02	

図 4

OP 症例のドライバー遺伝子変異の有無による予後への影響について検討した。

(A) PFS、(B) LPFS、(C) OS、(D) OP-OS



PFS

	EGFR mutation (+)	EGFR mutation (-)
Median PFS, months (95% CI)	5.9 (4.4–7.0)	7.7 (1.6–10.7)
HR (95% CI)	1.24 (0.56-2.73)	
p-value	0.59	

LPFS

	EGFR mutation (+)	EGFR mutation (-)
Median LPFS, months (95% CI)	8.9 (6.1–18.9)	5.5 (1.6–10.7)
HR (95% CI)	0.77 (0.36-1.65)	
p-value	0.50	

OS

	EGFR mutation (+)	EGFR mutation (-)
Median OS, months (95% CI)	80.5 (63.8–NR)	NR (15.9–NR)
HR (95% CI)	1.31 (0.36-4.73)	
p-value	0.68	

OP-OS

	EGFR mutation (+)	EGFR mutation (-)
Median OP-OS, months (95% CI)	53.8 (36.9–64.1)	NR (9.2–NR)
HR (95% CI)	1.50 (0.40-5.59)	
p-value	0.54	

図 5

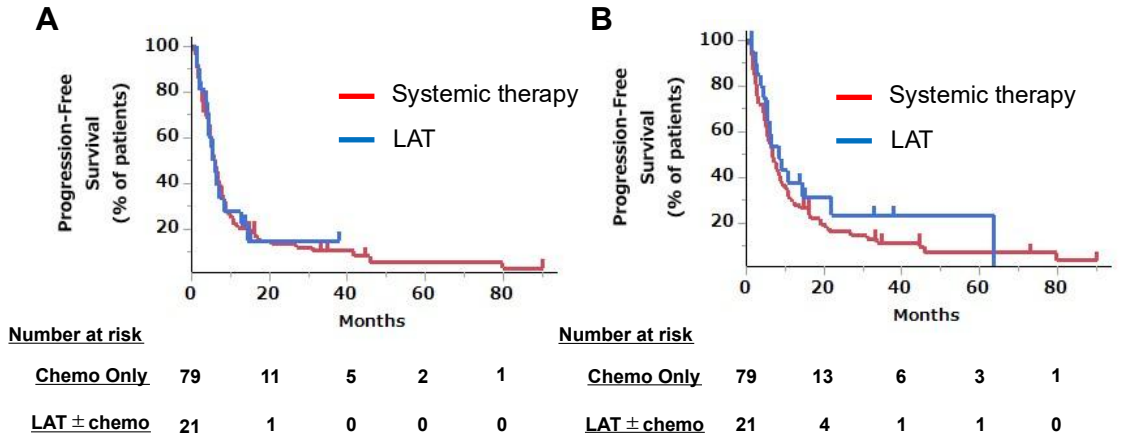
OP 症例の EGFR 遺伝子変異の有無による予後への影響について検討した。

(A)PFS、(B) LPFS、(C) OS、(D) OP-OS

5）OP 後の NSCLC に対する LAT の有効性の検討

次に OP 後の NSCLC に対する LAT の有効性について検討した。OP 後に全身治療のみで治療された症例を全身治療群、また LAT 単独もしくは LAT と全身治療の併用療法を施行された症例を LAT 群とした。PFS の中央値は全身治療群で 6.0 か月、LAT 群では 5.9 か月で有意差はなかった (HR = 1.00, 95% CI: 0.58–1.72) (p=0.99) (**図 6A**)。LPFS の中央値は全身治療群で 6.7 か月、LAT 群では 8.3 か月で有意差はなかったが、LAT を加えた群で延長する傾向を認めた (HR = 0.78, 95% CI: 0.44–1.36) (p=0.38) (**図 6B**)。OS の中央値は全身治療群で 55.1 か月、LAT 群では 78.1 か月で有意差はなかった (HR = 0.80, 95% CI: 0.37–1.72) (p=0.57) (**図 6C**)。OP-OS は全身治療群で 35.1 か月、LAT 群では 64.1 か月でこちらも有意差はつかなかったものの、LAT 群で延長する傾向を認めた (HR = 0.79, 95% CI: 0.36–1.71) (p=0.55) (**図 6D**)。次にこれらの LAT の治療効果がドライバー遺伝子変異の有無で影響を受けるか、ドライバー遺伝子変異の有無で分けて検討を行った。まずドライバー遺伝子変異を有していない症例群では PFS の中央値は全身治療群で 5.7 か月、LAT 群では 6.1 か月で有意な差はなった (HR = 1.12, 95% CI: 0.52–2.42), with a median PFS of 5.7 months in the systemic therapy group and 6.1 months in the LAT group (p = 0.77) (**図 7A**)。LPFS の中央値は全身治療群で 5.7 か月、LAT 群では 6.2 か月で有意差はつかなかった (HR 1.07, 95% CI: 0.49–2.32) (p = 0.86) (**図 7B**)。OS の中央値は全身治療群で 40.7 か月、LAT 群では 31.6 か月で有意差はなかった (HR = 1.02, 95% CI: 0.38–2.70) (p = 0.97) (**図 7C**)。OP-OS の中央値も全身治療群で 26.3 か月、LAT 群で 13.8 か月と両群間で差はつかなかった (HR 1.02, 95% CI: 0.38–2.75) (p = 0.97) (**図 7D**).次にドライバー遺伝子変異陽性症例に着目して LAT の予後に与える影響について検討したところ、PFS の中央値は全身治療群で 6.0 か月、LAT 群で 5.9 か月だった (HR = 0.90, 95% CI: 0.41–1.98) (p = 0.79) (**図 8A**)。LPFS の中央値は全身治療群で 7.7 か月、LAT 群では 15.4 か月と LAT 群でよい傾向を認めたが、有意差はなかった (HR 0.58, 95% CI: 0.25–1.33) (p = 0.19) (**図 8B**)。OS の中央値は全身治療群で 80.5 か月、LAT 群では未到達で有意差はなかった (HR = 0.81, 95% CI: 0.23–2.92) (p = 0.75) (**図 8C**)。OP-OS の中央値は全身治療群で 53.8 か月、LAT 群では 64.1 か月と有意な差はつかなかった (HR 0.72, 95% CI: 0.20–2.56) (p = 0.61) (**図 8D**)。

これらの結果から、局所治療群では LPFS や OP-OS によい傾向はあるものの、OS の有意な改善につながるほどの差はなかった。またこの傾向はドライバー遺伝子変異の有無に影響されず、OP に対する治療を考慮する上ではドライバー遺伝子変異の影響は大きくない可能性が示唆された。

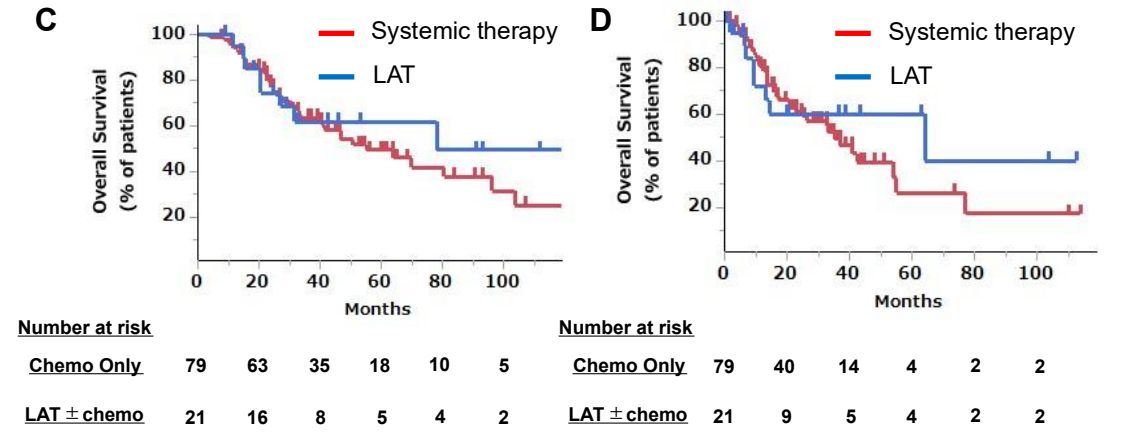


PFS

	Systemic therapy	LAT
Median PFS, months (95% CI)	6.0 (4.8–7.0)	5.9 (4.1–8.3)
HR (95% CI)	1.00 (0.58-1.72)	
p-value	0.99	

LPFS

	Systemic therapy	LAT
Median PFS, months (95% CI)	6.7 (5.2–8.8)	8.3 (4.3–21.9)
HR (95% CI)	0.78 (0.44-1.36)	
p-value	0.38	



OS

	Systemic therapy	LAT
Median OS, months (95% CI)	55.1 (39.2–96.2)	78.1 (20.6–NR)
HR (95% CI)	0.80 (0.37-1.72)	
p-value	0.57	

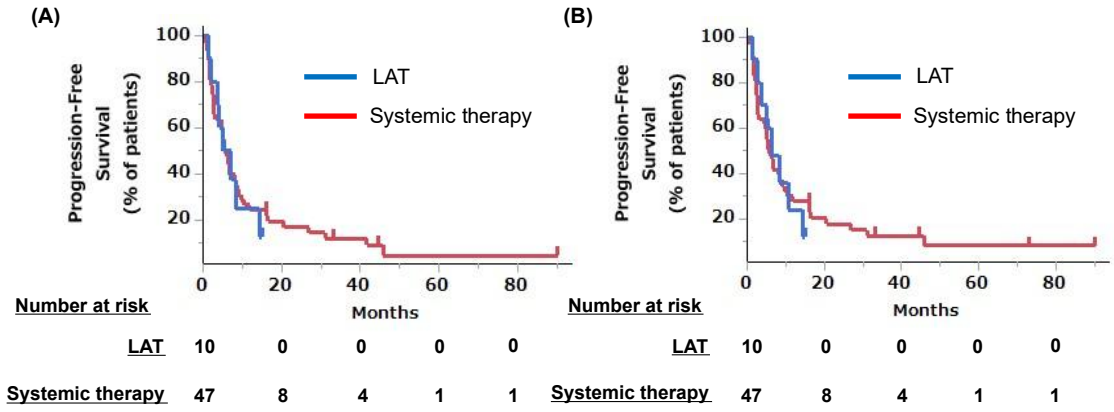
OP-OS

	Systemic therapy	LAT
Median OP-OS, months (95% CI)	35.1 (23.1–53.8)	64.1 (9.5–NR)
HR (95% CI)	0.79 (0.36-1.71)	
p-value	0.55	

図 6

OP 症例における治療法ごとの予後への影響について検討した。

(A) PFS、(B) LPFS、(C) OS、(D) OP-OS

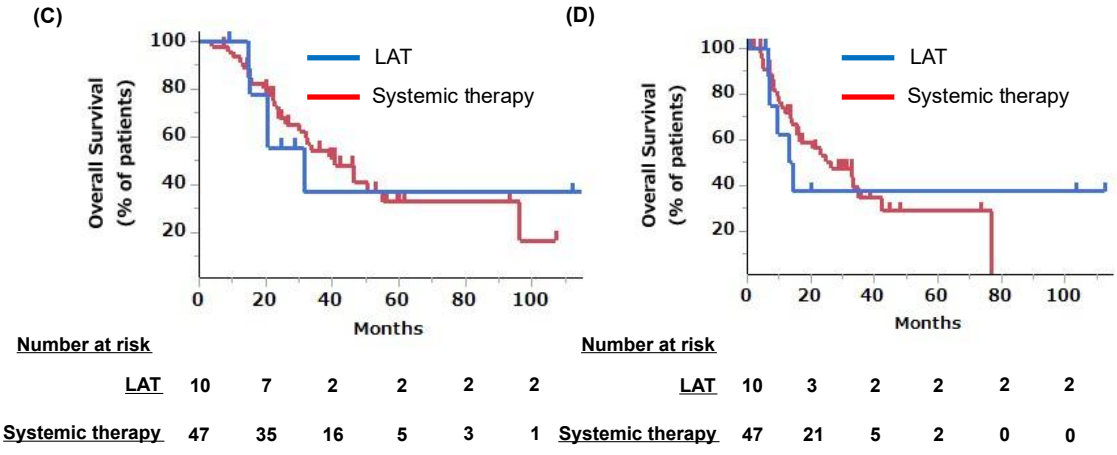


PFS

	Systemic therapy	LAT
Median PFS, months (95% CI)	5.7 (3.1–8.5)	6.1 (1.5–14.2)
HR (95% CI)	1.12 (0.52-2.42)	
p-value	0.77	

LPFS

	Systemic therapy	LAT
Median LPFS, months (95% CI)	5.7 (3.1–8.9)	6.2 (3.1–8.9)
HR (95% CI)	1.07 (0.49-2.32)	
p-value	0.86	



OS

	Systemic therapy	LAT
Median OS, months (95% CI)	40.7 (26.1–55.1)	31.6 (14.7–NR)
HR (95% CI)	1.02 (0.38-2.70)	
p-value	0.97	

OP-OS

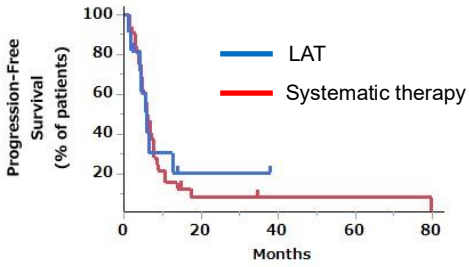
	Systemic therapy	LAT
Median OP-OS, months (95% CI)	26.3 (15.6–42.4)	13.8 (6.5–NR)
HR (95% CI)	1.02 (0.38-2.75)	
p-value	0.97	

図 7

ドライバー遺伝子陰性の OP 症例における治療法ごとの予後への影響について検討した。

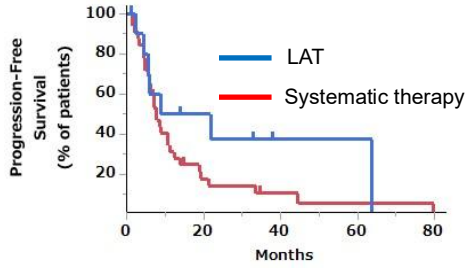
(A) PFS、(B) LPFS、(C) OS、(D) OP-OS

(A)



Number at risk					
LAT	11	1	0	0	0
Systemic therapy	32	2	1	1	0

(B)



Number at risk					
LAT	11	4	1	1	0
Systemic therapy	32	5	2	1	0

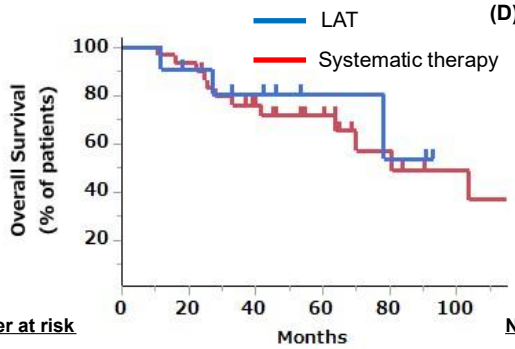
PFS

	Systemic therapy	LAT
Median PFS, months (95% CI)	6.0 (4.4–7.7)	5.9 (1.9–12.6)
HR (95% CI)	0.90 (0.41-1.97)	
p-value	0.79	

LPFS

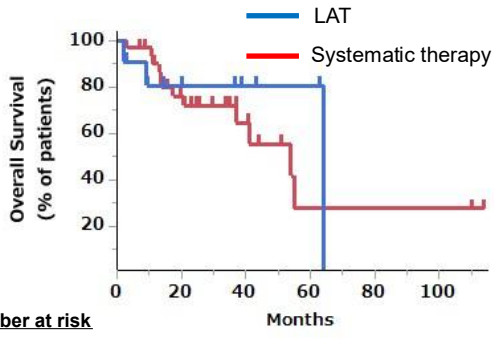
	Systemic therapy	LAT
Median LPFS, months (95% CI)	7.7 (5.5–11.2)	15.4 (2.3–63.8)
HR (95% CI)	0.58 (0.25-1.33)	
p-value	0.19	

(C)



Number at risk						
LAT	11	9	6	3	2	0
Systemic therapy	32	28	18	13	7	4

(D)



Number at risk						
LAT	11	6	3	2	0	0
Systemic therapy	32	19	8	2	2	2

OS

	Systemic therapy	LAT
Median OS, months (95% CI)	80.5 (63.8–NR)	NR (26.9–NR)
HR (95% CI)	0.81 (0.23-2.92)	
p-value	0.75	

OP-OS

	Systemic therapy	LAT
Median OP-OS, months (95% CI)	53.8 (36.9–NR)	64.1 (9.2–64.1)
HR (95% CI)	0.72 (0.20-2.56)	
p-value	0.61	

図 8

Driver 遺伝子変異陽性の OP 症例における治療法ごとの予後への影響について検討した。

(A) PFS, (B) LPFS, (C) OS, (D) OP-OS

6）Repeat OP の予後に関する検討

次に OP 後の増悪様式と、その違いが予後に与える影響について検討した。OP 後に治療を受けた 100 例のうち、OP に対する治療後増悪していない 12 例や、途中で転医して経過がおえなくなった 2 例を除き、OP 後に病勢進行して治療を受けた 86 例を対象として、増悪時の画像所見を確認し、repeat OP に該当するかどうかを検討した。結果、36 名 (45.0%) が増悪時に再度 OP をきたして repeat OP に該当すると判断した。治療モダリティごとに repeat OP をきたした頻度についても検討したが、全身治療群では 40.9%、LAT 群では 46.7%と両群間で頻度に有意な差はなかった (p=0.78) (**図 9**)。またこれらの repeat OP 症例の予後について検討したところ、OP-OS は repeat OP 症例では 64.1 か月、非 repeat OP 症例では 24.6 か月で repeat OP で良好な結果を認めたが、有意な差はなかった (HR 0.55, 95% CI: 0.29–1.04) (p = 0.06) **(図 10)**。これらの症例の中には局所治療を受けた症例も受けていない症例も含まれているため解釈には注意を有するが、2 次治療以降に 5 年以上の OS が得られている症例が多数認められている点は、repeat OP をきたす症例が特に悪性度が低く、局所で増悪する特性を有する可能性を示唆するものである。

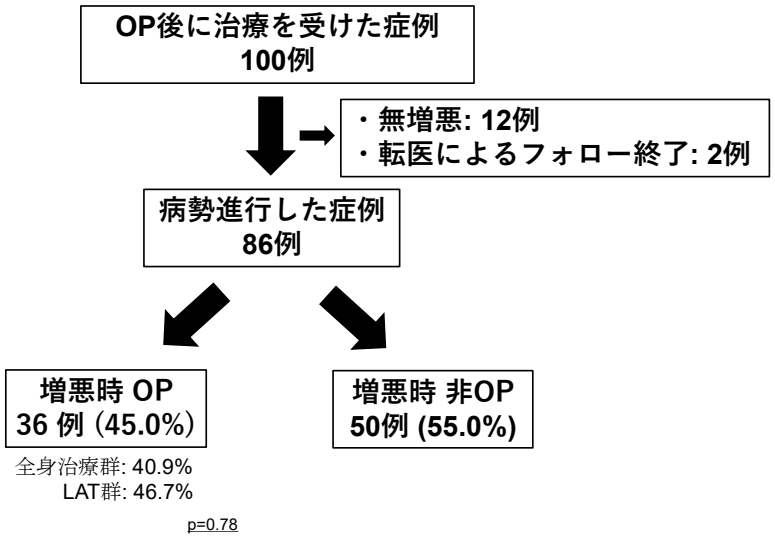
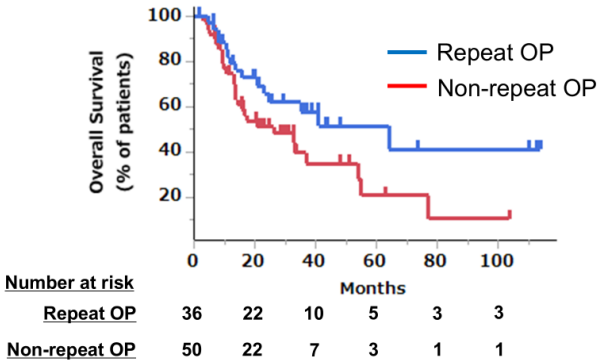


図 9

OP 症例の再発形式について。

OP に対する治療後に増悪様式を検討できた 86 例の内、再度 OP となった症例は全体の 45%にあたる 36 例だった。



OP-OS

	Repeat OP	Non-repeat OP
Median OS, months (95% CI)	64.1 (27.9-NR)	24.5 (14.3-36.9)
HR (95% CI)	0.55 (0.29-1.04)	
p-value	0.06	

図 10

Repeat OP が予後に与える影響についての検討

Kaplan-Meier 法を用いて、Repeat OP と非 OP 症例の OP-OS を比較した。

7）NSCLC の OP 症例の予後因子の検討

NSCLC の OP 症例における予後因子を同定するため、OP-OS に関して単変量および多変量解析を施行した **(表 3)**。単変量解析ではドライバー遺伝子陰性、肝転移のみの OP、前治療の PFS が 6 か月未満であることが有意な予後不良因子であった。多変量解析ではドライバー遺伝子変異陰性と前治療の PFS が 6 か月未満であることが有意な予後不良因子であった。

表 3　OP-OS に関する単変量および多変量解析

		単変量解析			多変量解析		
項目	分類	HR	95% CI	*p*-value	HR	95% CI	*p*-value
OP時の年齢	75歳以上 (vs. 75歳未満)	1.62	0.83-3.15	0.16			
性別	女性 (vs. 男性)	0.72	0.40-1.30	0.28			
治療時のレジメン数	2次治療 (vs. 3次治療以降)	1.96	0.94-4.07	0.07			
ドライバー遺伝子変異	あり (vs. なし)	0.49	0.27-0.92	0.03	0.44	0.23-0.85	0.01
局所治療の併用	あり (vs. なし)	0.79	0.36-1.71	0.55			
胸郭内病変での増悪	該当 (vs. 非該当)	1.72	0.87-3.42	0.12			
肝病変での増悪	該当 (vs. 非該当)	4.70	1.12-19.7	0.03	3.83	0.81-18.1	0.09
脳病変での増悪	該当 (vs. 非該当)	0.45	0.11-1.85	0.27			
骨病変での増悪	該当 (vs. 非該当)	1.77	0.54-5.80	0.35			
病変数	1 (vs. 2-3)	0.93	0.51-1.71	0.82			
病変臓器数	1 (vs. 2-3)	1.00	0.35-2.80	0.99			
前治療のPFS	≥6 months (vs. <6 months)	0.32	0.17-0.59	<0.01	0.45	0.18-0.65	<0.01
Repeat OP	Yes (vs. No)	0.55	0.29-1.04	0.07			

NSCLC の OP 症例を対象に、OP-OS に関する単変量および多変量解析を実施した。

8）NSCLC の OP 症例における遺伝子発現の変化の検討

次に我々は OP 症例の診断時および OP 時の検体のうち質的・量的に十分な RNA が抽出できた症例の検体を用いて RNA シークエンスを行い、OP 症例の遺伝子発現の特徴について検討した。RNA シークエンスを実施できた症例の患者背景を**表 4** に示す。症例番号の横に※がついた 2 症例では診断時および OP 時の双方で検体が得られた症例である。全体として症例数が少数であり、また治療時のレジメン数やドライバー遺伝子変異の有無など背景のばらつきを認めた。また OP 後の治療の PFS に関しても、2 年以上の長期にわたる病勢制御が得られた症例がいる一方で、早期に増悪をきたした症例も散見された。これらの症例の検体を用いて RNA シークエンスを施行し、volcano plot を行って OP の前後で発現に変化のあった遺伝子を同定した (**図 11**)。結果 OP の前後で発現に変化のあった遺伝子は全部で 304 遺伝子で、うち 223 遺伝子が OP 後に発現が亢進しており、また 81 遺伝子で発現の低下を認めた。次に症例ごとに遺伝子発現の変化をヒートマップ法で検討した。結果としては少数例の検討であり個々の症例でかなりばらつきが大きいこともあるが、明らかな傾向は見て取れなかった (**図 12**)。また発現に変化のあった遺伝子の関係する経路について評価するため、GO 解析を施行した (**図 13**)。すると細胞外マトリックスや external encapsulating structure、カリウムチャネルやケラチンフィラメントに関係する経路の遺伝子の発現に変化が認めら

れたことが分かった。その中で個別の遺伝子に着目したものが**図 14** であるが、いずれも既報の OM の遺伝子発現の変化に着目した報告には挙げられておらず、今後検証が必要である。

次に少数例のため断定的な結論は導けないが、今回 OP の前後で遺伝子発現を比較することができた 2 症例について heat map による遺伝子発現の比較を行った。症例 1 に関しては遺伝子発現が大きく変化している一方で、症例 2 に関してはほとんど変化しておらず、画像上は OP でも腫瘍内での遺伝子発現は症例による差が大きいものと思われた。今後はこのような遺伝子発現の変化が予後にどのような影響を与えているのかも含めて検討を加える予定である。

表 4　RNA シークエンスを施行した症例の患者背景

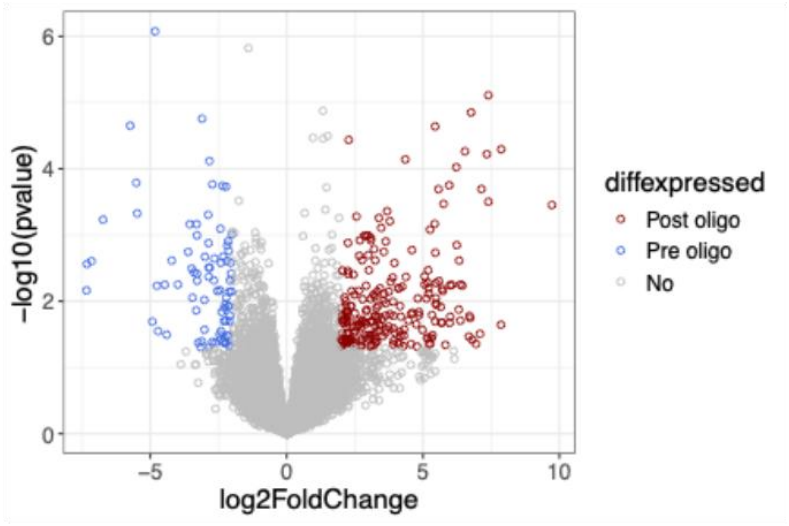
(A) OP 前の組織検体

Pt	Sex	Histology	Driver mutation	Lesion site
1※	F	Ad	None	Lung
2※	F	Ad	EGFR L858R	Lung
3	F	Ad	None	Brain

(B) OP 後の組織検体

Pt	Sex	Histology	Driver mutation	Treatment line	Lesion site	Modality	PFS (M)
1※	F	Ad	None	2nd	Lung	Surgery	23.2
2※	F	Ad	EGFR L858R	2nd	Lung	Surgery + systemic therapy	24.7
4	M	NOS	None	5th	Lung	Surgery + systemic therapy	5.7
5	M	Ad	EGFR exon19del	7th	Lung	Surgery	4.3
6	F	Ad	ALK	5th	Lung, Brain	RT+ surgery	7.8
7	M	Ad	None	3rd	Lung	Systemic therapy	11.8
8	F	Sq	None	2nd	Lung	Systemic therapy	1.1
9	F	Ad	KRAS G12C	2nd	Lung	Surgery	2.3

診断時および OP 時の検体のうち、十分量の RNA が抽出できた症例を対象に RNA-Seq を実施した。対象となった症例の患者背景を上記に示す。症例番号の右肩に※がついた症例は治療前後で検体が得られた同一症例である。



Genes with expression changes : 304 genes
high expression : 223 genes
low expression : 81 genes

図 11

Volcano plot 法による OP 前後での遺伝子発現の変化の検討を行った。

OP 前後で遺伝子発現を比較し、OP 時に発現が亢進している遺伝子が 223 遺伝子、

また OP 時に発現が低下している遺伝子が 81 遺伝子認められた。

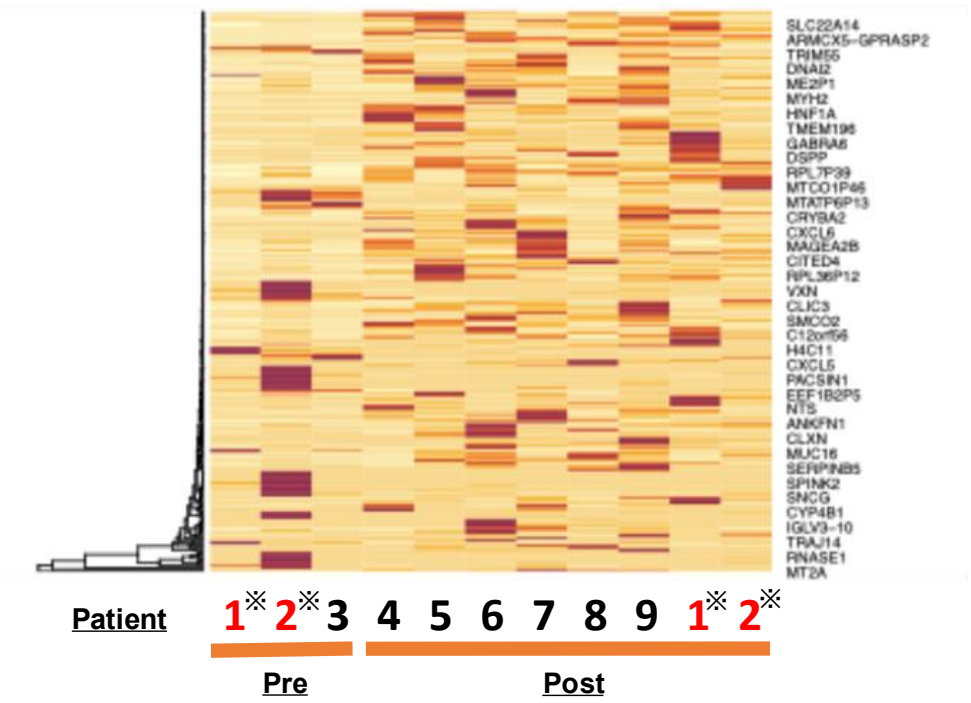


図 12

Heat map 法による OP 症例の OP 前後での遺伝子発現の変化を検討した。

症例番号に※がついている症例は同一症例である。

OP 前後で遺伝子発現の変化に一定の傾向は認められなかった。

Gene ontology analysis　all_DEGs_CC

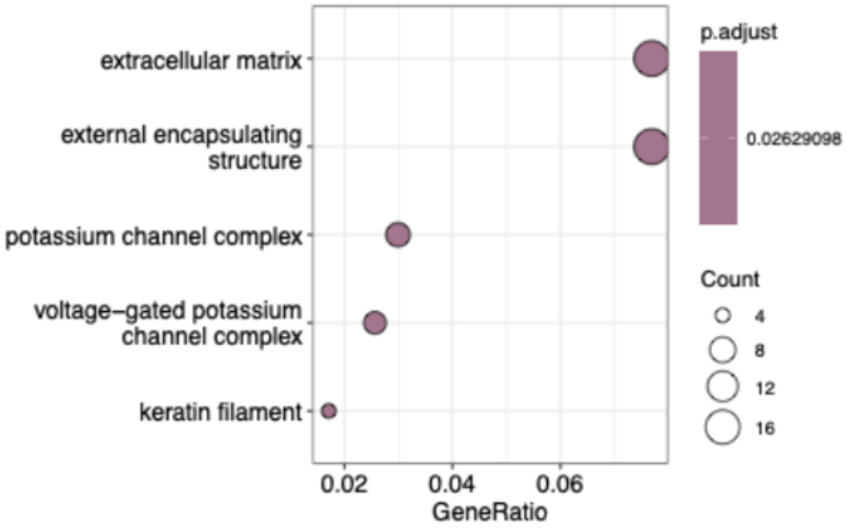


図 13

Gene ontology analysis による **OP** の前後の遺伝子発現の変化を検討した。
細胞外マトリクスや小胞体関連の遺伝子に発現の変化が認められた。

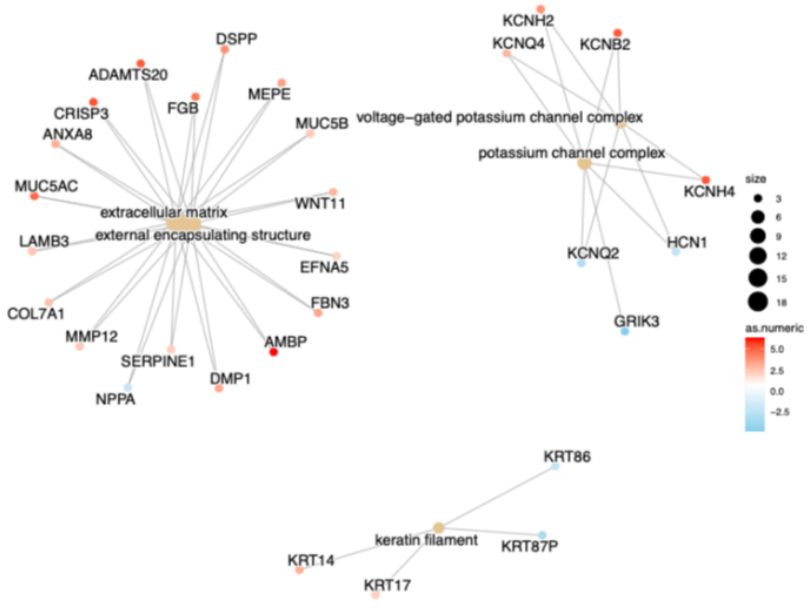


図 14

Gene ontology analysis による OP の前後の遺伝子発現の変化を検討した。
図 13 で発現に変化の認められた経路の遺伝子について詳細に検討した。

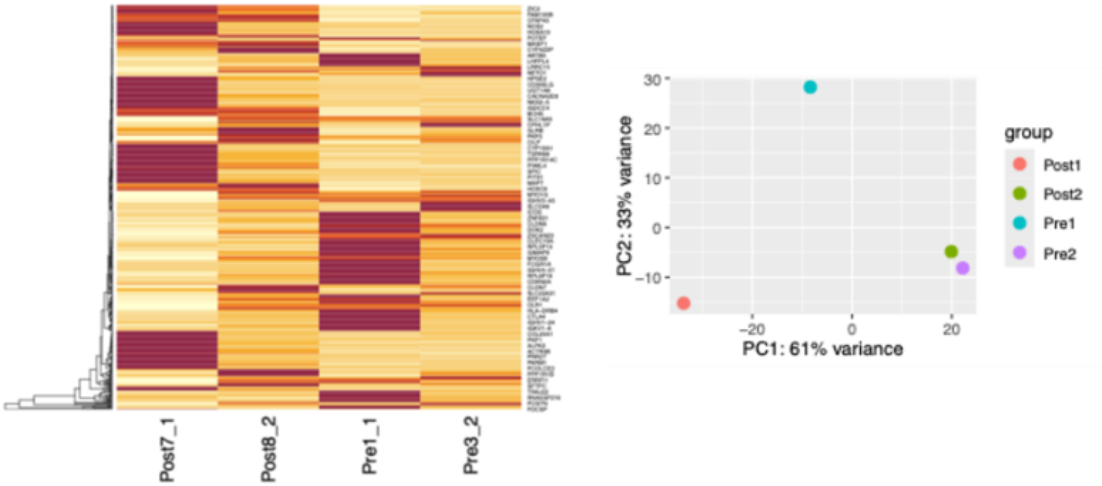


図 15

Heat map 法による OP 前後の同一検体における遺伝子発現の比較を行った。
2 症例のうち、1 症例では OP の前後で遺伝子発現に大きな変化が認められた一方で、もう 1 症例では大きな変化が認められなかった。

9）SCLC における SOM および OP の頻度と臨床的な背景について

次に SCLC において初回治療時に OM である SOM および初回治療が病勢進行を認めた際に OP である症例の頻度および臨床的な背景について検討した。OM の定義については基本的に癌種横断的に同一の定義が用いられることが一般的である一方で、増殖度が速く初診時もしくは増悪時に腫瘍量が多い SCLC において他癌種と同様の OM の定義を用いて OM に該当する症例がどの程度いるのかこれまで検討されていなかった。そのため我々はこれまで他癌種で用いられているいくつかの OM の定義のそれぞれにどの程度の症例が該当するか検討した。SOM の頻度について、初回治療の画

像所見をもとに分類したところ**表 5** のようになった。定義により SOM の頻度は異なるものの、8.3-27.6%と一定数の症例が SOM に該当した。またこれらの症例では定義によっては有意な差がついていない部分もあるが、PFS および OS について、いずれも非 OM 群と比較し SOM 群で良好な傾向を認め、SOM が予後予測因子である可能性が示唆された。

次にこれらの定義の中で局所治療の応用の可能性などを鑑みて、SOM を 2 臓器 5 個以下とする定義を採用して患者背景の比較を行った **(表 6)**。SOM 群では非 OM 群と比較して、定義の性質上病期や M 因子は非 OM 群で有意に進行期が多い傾向を認めた。また NLR や LIPI スコアなどの指標が SOM 群で有意に低い傾向を認めた。また転移臓器に関しても、SOM 群では有意に肝転移および骨転移の頻度が少なかった。

また SCLC において初回治療開始からの OS に関する予後予測因子を同定するために単変量・多変量解析を実施した **(表 7)** 。PS や肝転移の有無、LDH や NLR など、既報でも予後予測因子として報告のある因子が有意な予後予測因子となった。また SOM に関しては単変量では有意であったものの、多変量では有意ではなかった。

LS-SCLC の根治的治療後再発後症例、もしくは未治療 ES-SCLC 症例において、ICI＋化学療法投与し病勢進行を認めた症例のうち、2 次治療に進んだ症例を対象とした **(図 16)**。これらの 171 例を対象として OP の頻度について、1 次治療増悪時の画像所見をもとに分類したところ**表 8** のようになった。定義により OP の頻度は異なるものの、33.9-57.9%と多くの症例が OP に該当した。またこれらの症例では定義によっては有意差がついていない部分もあるが、PFS および OS について、いずれも非 OP 群と比較し OP 群で良好な傾向を認め、OP も SOM と同様に予後予測因子である可能性が示唆された。次にこれらの定義の中で先ほどと同様に局所治療の応用の可能性などを鑑みて、OP を 2 臓器 5 個以下とする定義を採用して患者背景の比較を行った **(表 9)**。OP 群では非 OP 群と比較して、有意に PS が良好で、リンパ節転移は腫大なしもしくは単一病変の症例が多かった。また SOM と同様に OP 群で NLR や LIPI スコアなどの指標が OP 群で有意に良好であった。転移臓器に関しては肝転移や脳転移が OP 群で少なかった。増悪様式に関しても、SCLC は増殖速度が速く、全身性に増悪する疾患と認識されているが、本検討では 70.2%が病勢進行時にもともとあった臓器のみでの増悪をきたしており、局所制御が予後を改善しうる可能性を示唆するものであった。また NSCLC で検討したように、repeat OP の可能性について SCLC でも検討したところ、OP 群では初回治療時に SOM に該当した症例が非 OP と比較し 31.9%対 15.0% (p=0.01) で有意に多かったことから、SCLC においても OM を繰り返す一群が存在する可能性がある。

次に SCLC において 2 次治療開始からの OS に関する予後予測因子を同定するため

に単変量・多変量解析を行った。PS や増悪様式、LDH や LIPI score など既報でも報告のある因子が有意な予後予測因子であったほかに、初回治療増悪時に OP していることも有意な予後予測因子であった。

表 5　SCLC における SOM の頻度と予後との関係

	PFS			p-value	OS			p-value	頻度
	Synchronous oligometastasis (95% CI)	Non-oligometastasis (95% CI)	HR (95% CI)		Synchronous oligometastasis (95% CI)	Non-oligometastasis (95% CI)	HR (95% CI)		
胸郭内 ≤3 病変	5.7 (5.1–9.5)	4.9 (4.7–5.2)	0.76 (0.46–1.27)	p=0.30	NR (9.5–NR)	15.6 (13.6–17.6)	0.61 (0.28–1.30)	p=0.19	8.3%
単一臓器 ≤3 病変 (胸郭内病変含まず)	5.8 (5.1–6.6)	4.9 (4.5–5.1)	0.68 (0.49–0.96)	**p=0.03**	20.5 (15.8–NR)	14.6 (11.7–17.2)	0.57 (0.36–0.91)	**p=0.02**	22.8%
2 臓器 ≤5 病変 (胸郭内病変含む)	5.8 (5.1–6.6)	4.9 (4.5–5.2)	0.72 (0.51–1.02)	p=0.07	20.5 (15.3–NR)	15.0 (12.3–17.2)	0.58 (0.37–0.95)	**p=0.03**	21.0%
2 臓器 ≤5 病変 (胸郭内病変含まず)	5.8 (5.4–6.6)	4.9 (4.5–5.0)	0.64 (0.47–0.87)	**p<0.01**	20.6 (15.8–NR)	13.9 (11.0–15.9)	0.55 (0.36–0.84)	**p<0.01**	27.6%
3 臓器 ≤5 病変 (胸郭内病変含む)	6.0 (5.3–8.2)	4.9 (4.5–5.1)	0.63 (0.45–0.88)	**p<0.01**	20.6 (15.8–NR)	14.6 (11.7–16.8)	0.55 (0.35–0.88)	**p=0.01**	23.7%

SCLC において、既報にある 5 つの SOM の定義を用いるとそれぞれどの程度の症例が SOM に該当するか、また予後への影響について検討した。

表 6　SCLC における SOM 症例と非 OM 症例の患者背景

	No. (%)			
患者背景	全体	Synchronous oligometastasis	Non-synchronous oligometastasis	*p-value*
	(n = 228)	(n = 48)	(n = 180)	
年齢 (歳)				
中央値 (範囲)	70 (47–87)	69 (48–81)	69 (47–86)	0.7304
性別				0.0005
男性	166 (72.8)	25 (52.1)	141 (78.3)	
女性	62 (27.2)	23 (47.9)	39 (21.7)	
喫煙歴				0.1959
なし	4 (1.7)	2 (4.2)	2 (1.1)	
あり	224 (98.3)	46 (95.8)	178 (98.9)	
組織型				1.0
SCLC	222 (97.4)	47 (97.9)	175 (97.2)	
混合型	6 (2.6)	1 (2.1)	5 (2.8)	
ECOG PS (0/1/2/3/4)				0.6668
0	51 (22.4)	13 (27.1)	38 (21.1)	
1	143 (62.7)	30 (62.5)	113 (62.8)	
2	28 (12.3)	5 (10.4)	25 (12.8)	
3	5 (2.2)	0 (0)	5 (2.8)	
4	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.5)	
N staging				0.4547
N0	8 (3.5)	3 (6.3)	5 (2.8)	
N1	12 (5.3)	4 (8.3)	8 (4.4)	
N2	81 (35.5)	16 (33.3)	65 (36.1)	
N3	127 (55.7)	25 (52.1)	102 (56.7)	
リンパ節腫大の状況				0.0001
なし	8 (3.5)	3 (6.3)	5 (2.8)	
単一	17 (7.5)	7 (14.5)	10 (5.6)	
複数	123 (53.9)	32 (66.7)	91 (50.5)	
Bulky	80 (35.1)	6 (12.5)	74 (41.1)	

M staging				<0.0001
M0	15 (6.6)	15 (31.2)	0 (0)	
M1a	41 (17.9)	2 (4.2)	39 (21.7)	
M1b	36 (15.8)	21 (43.8)	15 (8.3)	
M1c	136 (59.7)	10 (20.8)	126 (70.0)	
診断時の病期				<0.0001
III	15 (6.6)	15 (31.3)	0 (0)	
IV	213 (93.4)	33 (68.7)	180 (100)	
初回治療前の 局所治療の有無				0.1081
あり	34 (14.9)	11 (22.9)	23 (12.8)	
なし	194 (85.1)	37 (77.1)	157 (87.2)	
FDG-PET 検査				0.0326
あり	129 (56.6)	34 (70.8)	95 (52.8)	
なし	99 (43.4)	14 (29.2)	85 (47.2)	
LIPI score				0.0046
High	48 (21.0)	3 (6.3)	45 (25.0)	
intermediate	114 (79.0)	24 (50.0)	90 (50.0)	
Low	50 (29.0)	21 (43.7)	45 (25.0)	
NLR				0.0009
≤5	155 (68.0)	42 (87.5)	113 (62.8)	
>5	73 (32.0)	6 (12.5)	67 (37.2)	
脳転移				0.8538
あり	59 (25.9)	13 (27.1)	46 (25.6)	
肝転移				0.0012
あり	65 (28.5)	5 (10.4)	60 (33.3)	
副腎転移				0.0029
あり	42 (18.4)	2 (4.2)	40 (22.2)	
骨転移				0.0010
あり	79 (34.7)	7 (14.6)	72 (40.0)	
病変臓器数 (肺を含む)				<0.0001
1	51 (22.3)	20 (41.7)	31 (17.2)	

2	81 (35.6)	28 (58.3)	53 (29.5)	
≥3	96 (42.1)	0 (0)	96 (53.3)	
ICI 維持療法投与回数(中央値)				0.1935
	2	3 (0-43)	2 (0-50)	
初回治療の最良効果				0.0451
CR	15 (6.6)	6 (12.5)	9 (5.0)	
PR	171 (75.0)	39 (81.3)	132 (73.3)	
SD	21 (9.2)	3 (6.3)	18 (10.0)	
PD	13 (5.7)	0 (0)	13 (7.2)	
NE	8 (3.5)	0 (0)	8 (4.5)	
初回治療のレジメン				0.1698
CBDCA+ etoposide + atezolizumab	138 (60.5)	26 (54.2)	112 (62.2)	
CDDP + etoposide + durvarumab	24 (10.5)	6 (12.5)	18 (10.0)	
CBDCA + etoposide + durvarumab	66 (29.0)	16 (33.3)	50 (27.8)	

PS: performance status, ICI; Immune checkpoint inhibitor, CBDCA; carboplatin, CDDP: Cisplatin, CR; complete response, PR; partial response, SD; stable disease, PD; progressive disease, NE; not evaluable, NLR; neutrophil to lymphocyte ratio, LIPI; lung immune prognostic index

SCLC 症例において、SOM を治療開始時に肺病変を含む 2 臓器 5 個以下の病変数の症例とした際の、SOM 群および非 SOM 群で患者背景の比較を行った。

表 7　SCLC における治療開始時点の OS に関する予後因子の検討

		単変量			多変量		
項目	分類	HR	95% CI	P 値	HR	95% CI	P 値
年齢	≥75 歳 (vs. <75 歳)	1.46	0.96-2.20	0.07			
性別	女性 (vs. 男性)	0.80	0.54-1.18	0.26			
病期	IV 期 (vs. それ以外)	1.67	0.26–1.36	0.22			
Performance status	≥2 (vs. 0 or 1)	2.07	1.33–3.23	**<0.01**	1.73	1.09–2.75	**0.02**
脳転移	あり (vs. なし)	1.07	0.72–1.59	0.75			
骨転移	あり (vs. なし)	1.44	1.01–2.04	**0.04**	1.04	0.71–1.50	0.85
肝転移	あり (vs. なし)	2.48	1.74–3.55	**<0.01**	2.26	1.56–3.28	**<0.01**
副腎転移	あり (vs. なし)	1.19	0.78–1.81	0.43			
治療開始時に SOM に該当するか	SOM (vs. non-SOM)	0.59	0.37–0.95	**0.03**	0.79	0.48–1.30	0.35
LDH	中央値以下 (vs. >中央値)	0.56	0.39–0.80	**<0.01**	0.62	0.40–0.97	**0.03**
NLR	>5 (vs. ≤5)	1.71	1.21–2.44	**<0.01**	1.76	1.08–2.86	**0.02**
LIPI score	High (vs. low and intermediate)	1.66	1.12–2.46	**0.01**	1.18	0.65–2.14	0.58

SCLC において初回治療開始からの OS に関する単変量・多変量解析を行った。
PS や肝転移の有無、LDH や NLR などが有意な予後予測因子であった。
SOM に関しては単変量では有意であったものの、多変量では有意ではなかった。

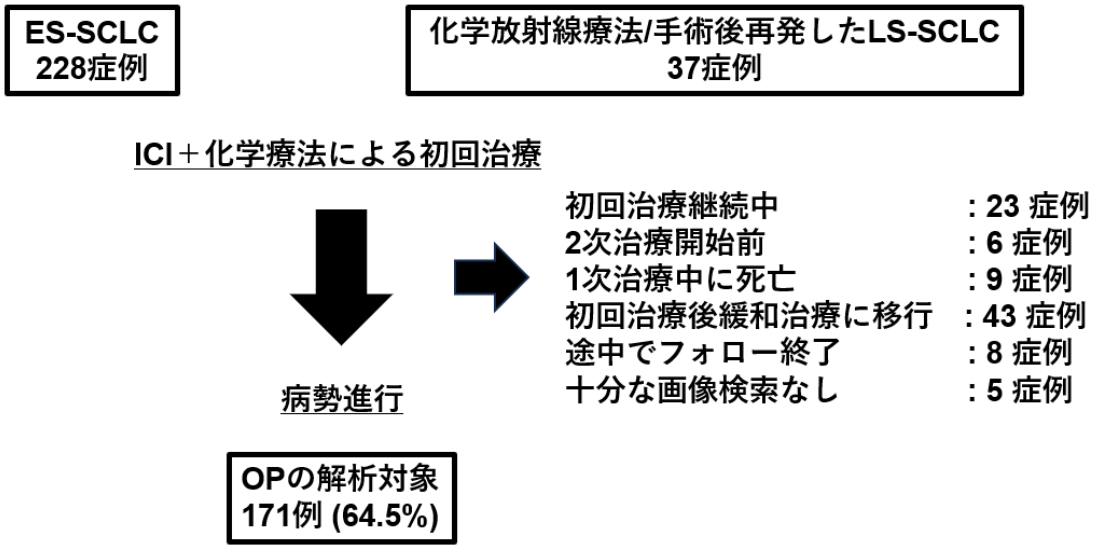


図 16

SCLC 症例の OP 解析時の患者組み入れの流れ
初回治療継続中の症例や十分な画像情報がない症例を除外し、最終的に 171 症例 (64.5%)が 2 次治療の解析対象となった。

表 8　SCLC における OP の頻度と予後との関係

	PFS			p-value	OS			p-value	頻度
	Oligoprogression (95% CI)	Non-oligoprogression (95% CI)	HR (95% CI)		Oligoprogression (95% CI)	Non-oligoprogression (95% CI)	HR (95% CI)		
胸郭内 ≤3 病変	4.3 (3.2–5.9)	4.3 (3.3–4.9)	0.83 (0.74–1.46)	p=0.826	17.2 (10.5–35)	9.6 (7.7–12.6)	0.53 (0.34–0.84)	p=0.006	33.9%
単一臓器 ≤3 病変 (胸郭内病変含まず)	5.1 (3.7–5.8)	3.7 (2.6–4.7)	0.87 (0.63–1.20)	p=0.399	14.4 (11.2–19.3)	8.6 (6.7–9.9)	0.58 (0.39–0.86)	p=0.006	49.7%
2 臓器 ≤5 病変 (胸郭内病変含む)	5.2 (4.2–5.8)	3.2 (2.2–4.3)	0.69 (0.50–0.96)	p=0.026	15.1 (11.3–20.0)	7.5 (6.6–9.6)	0.44 (0.29–0.66)	p=0.027	53.2%
2 臓器 ≤5 病変 (胸郭内病変含まず)	5.1 (4.0–5.8)	3.3 (2.2–4.3)	0.70 (0.51–0.97)	p=0.032	14.4 (11.3–19.3)	7.5 (6.4–9.6)	0.41 (0.28–0.62)	p<0.001	57.9%
3 臓器 ≤5 病変 (胸郭内病変含む)	5.1 (4.1–5.8)	3.3 (2.2–4.3)	0.72 (0.52–0.99)	p=0.042	14.8 (11.3–20.0)	7.4 (6.4–9.6)	0.41 (0.28–0.62)	p<0.001	54.3%

SCLC において、既報にある 5 つの OP の定義を用いるとそれぞれどの程度の症例が OP に該当するか、また予後への影響について検討した。

表 9　SCLC における OP 症例と非 OP 症例の患者背景

	No. (%)			
患者背景	全体	Oligoprogression	Non-oligoprogression	*p-value*
	(n = 171)	(n = 91)	(n = 80)	
年齢 [中央値] (範囲)	70 (48–90)	71 (48–81)	70 (50–90)	0.6618
性別				0.6096
男性	125 (73.1)	65 (71.4)	60 (75.0)	
女性	46 (26.9)	26 (28.6)	20 (25.0)	
ECOG PS (0/1/2/3/4)				<0.0001
0	33 (19.3)	27 (29.7)	6 (7.5)	
1	112 (65.5)	59 (64.8)	53 (66.3)	
2	22 (12.9)	5 (5.5)	17 (21.2)	
3	4 (2.3)	0 (0)	4 (5.0)	
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
リンパ節腫大の状況				0.0474
腫大なし	74 (43.2)	43 (47.3)	31 (38.7)	
単一	17 (10.0)	12 (13.2)	5 (6.3)	
複数	58 (33.9)	28 (30.7)	30 (37.5)	
Bulky	20 (11.7)	6 (6.6)	14 (17.5)	
評価不能	2 (1.2)	2 (2.2)	0 (0)	
中枢神経病変の増悪				0.0348
あり	44 (25.7)	17 (18.7)	27 (33.8)	
肝病変の増悪				0.0037
あり	33 (19.3)	10 (11.0)	23 (28.8)	
骨病変の増悪				0.74
あり	9 (5.3)	4 (4.4)	5 (6.3)	
副腎病変の増悪				1.0
あり	17 (9.9)	9 (9.9)	8 (10.0)	
初回治療増悪から 2 次治療開始までに局所治療の有無				0.1172
あり	45 (26.5)	19 (21.1)	26 (32.5)	

なし	126 (73.5)	72 (78.9)	54 (67.5)	
2 次治療開始時の FDG-PET の撮影				0.9919
あり	11 (6.4)	6 (6.6)	5 (6.3)	
なし	160 (93.6)	85 (93.4)	75 (93.7)	
LIPI score				0.0403
High	22 (12.9)	7 (7.8)	15 (18.8)	
Intermediate	66 (38.8)	33 (36.7)	33 (41.2)	
Low	82 (48.3)	50 (55.5)	32 (40.0)	
NLR				0.0151
≤5	124 (72.9)	73 (81.1)	51 (63.8)	
>5	47 (27.1)	18 (18.9)	29 (36.2)	
1 次治療の最良効果				0.4744
CR	6 (3.5)	3 (3.3)	3 (3.8)	
PR	136 (79.5)	76 (83.5)	76 (83.5)	
SD	21 (12.3)	8 (8.8)	13 (16.2)	
PD	7 (4.1)	3 (3.3)	4 (5.0)	
NE	6 (3.6)	1 (1.1)	0 (0)	
2 次治療のレジメン				0.2110
Amrubicin	130 (76.0)	64 (70.3)	66 (82.5)	
Topotecan	8 (4.7)	4 (4.4)	4 (5.0)	
Platinum doublet	29 (17.0)	20 (22.0)	9 (11.3)	
Platinum doublet + ICI	4 (2.3)	3 (3.3)	1 (1.2)	
再発様式				0.0032
Sensitive relapse	72 (42.1)	48 (52.7)	24 (30.0)	
Refractory relapse	99 (57.9)	43 (47.3)	56 (70.0)	
増悪・新規出現病変のある臓器数				< 0.01
1	101 (59.0)	67 (73.6)	34 (42.5)	
≥ 2	70 (41.0)	24 (26.4)	46 (57.5)	
初回治療開始時に SOM に該当したか				0.0119

Yes	41 (24.0)	29 (31.9)	12 (15.0)	
No	130 (76.0)	52 (68.1)	68 (85.0)	
胸郭内病変のみの増悪か				0.0032
Yes	72 (42.1)	48 (52.8)	24 (30.0)	
No	99 (57.9)	43 (47.2)	56 (70.0)	
胸郭外病変のみの増悪か				0.8869
Yes	35 (20.5)	19 (20.9)	16 (20.0)	
No	136 (79.5)	72 (79.1)	64 (80.0)	
もともとあった病変のみの増悪か				0.0075
Yes	120 (70.2)	72 (79.1)	48 (60.0)	
No	51 (29.8)	19 (20.9)	32 (40.0)	

PS: performance status, ICI; Immune checkpoint inhibitor, CBDCA; carboplatin, CDDP: Cisplatin, CR; complete response, PR; partial response, SD; stable disease, PD; progressive disease, NE; not evaluable, NLR; neutrophil to lymphocyte ratio, LIPI; lung immune prognostic index

SCLC 症例において、OP を 1 次治療増悪時に肺病変を含む 2 臓器 5 個以下の病変数の症例とした際の、OP 群および非 OP 群で患者背景の比較を行った。

表 10 SCLC における 2 次治療開始時点からの OS に関する予後因子の検討

		単変量			多変量		
項目	**分類**	**HR**	**95% CI**	**p 値**	**HR**	**95% CI**	**p 値**
年齢	≥75 歳 (vs. <75 歳)	0.94	0.57–1.53	0.80			
性別	女性 (vs. 男性)	0.96	0.62–1.50	0.86			
Performance status	≥2 (vs. 0 or 1)	3.46	2.09–5.73	**<0.01**	2.37	1.36–4.15	**<0.01**
再発様式	Sensitive (vs. refractory)	0.44	0.28–0.69	**<0.01**	0.47	0.30–0.76	**<0.01**
初回治療増悪時に OP に該当したか	OP (vs. non-OP)	0.41	0.27–0.61	**<0.01**	0.49	0.31–0.76	**<0.01**
LDH	≤中央値 (vs. >中央値)	0.56	0.38–0.85	**<0.01**	0.66	0.42–1.03	0.07
2 次治療開始時の NLR	>5 (vs. ≤5)	1.63	1.05–2.53	**0.03**	0.87	0.50–1.52	0.63
2 次治療開始時の LIPI score	High (vs. low and intermediate)	3.16	1.86–5.38	**<0.01**	2.14	1.01–4.51	**0.04**

SCLC において 2 次治療開始からの OS に関する単変量・多変量解析を行った。
PS や増悪様式、LDH や LIPI score などが有意な予後予測因子であった。
また初回治療増悪時に OP していることも有意な予後予測因子であった。

考察

1）NSCLC の OP の頻度について

今回の検討において NSCLC における OP の頻度は 23.6%であり既報の 20-40%という結果とも合致する。その中でやや低めであったことに関しては、ドライバー陽性例および陰性例を分けずにすべて含んでいた今回の母集団の特性や、今回の OP の定義が増悪時に新規出現もしくは増大している病変が 3 病変以下、という既報より少し厳しい基準を用いたことも影響しているかと思われる。既報では ICI 単剤で治療した症例を対象とした試験では OP の頻度は 13%だった (Rheinheimer et al. 2020) 一方で、EGFR 遺伝子変異陽性症例に初回治療でオシメルチニブを投与した試験では OP が 77%近くに認められたという報告もあり (Schuler et al, 2024)、ドライバー遺伝子陽性症例および EGFR-TKI などの奏効率が高い治療を行った症例では OP の頻度が高くなる可能性がある。また OP の定義について、現在 OM の定義自体が固まっていなく、本試験のように 3 個以下とするものもあれば、欧州放射線腫瘍学会が提唱するように 2 臓器 5 病変まで許容する研究もある (Guckenberger et al, 2020)。今回 3 臓器以下という定義を用いた背景には、昨今いくつかの前向き試験ですべての OP 病変に対して LAT を行うことが試みられており (Tsai et al. 2024)、局所治療をすべての病変に追加する際に実現可能性が高いであろうと判断したからである。しかし実際には病変数のみならず、病変臓器や LAT の実施可能性や根治性などについても考慮する必要があるため、本定義が OP による恩恵を最大化できるかは今後のさらなる検討が必要である。本検討ではドライバー遺伝子変異の有無や治療薬などについて制限を設けず、不均一性が高い集団での検討であった点はリミテーションである一方で、実臨床下でも 20%以上の症例で OP が認められることが示された点は本研究の意義であり、今後増悪時は OP かどうかを念頭においた評価をすることで、LAT を含めた治療戦略を考慮する上での参考となる可能性がある。

2）NSCLC の OP に対する LAT の治療効果、LAT の病変について

OP に対して LAT を行うことが、予後の延長につながるかを検討したところ、LPFS や OP-OS などは LAT の予後の改善傾向を若干認めたものの、有意な OS の改善にはつながらなかった。OP による予後の改善が得られなかったことについては過去のいくつかの後方視的研究やレビューの結果とも合致する (Kagawa et al, 2024/Rim et al, 2023/Kang et al, 2024)。一方で昨今報告された、乳癌および NSCLC を対象として OP に対して LAT を行った前向き研究では、サブグループ解析において NSCLC では LAT による有意な PFS の延長が認められた(Tsai et al, 2024)。後方視的研究の中でも、陰性、

初回治療でICI投与後OPとなったドライバー遺伝子変異症例を対象にLATの有効性を検討したBrownらの報告ではOP後のPFSおよびOSの有意な延長を認めており(Brown et al, 2024)、LATの有効性については現在相反する報告が乱立している状態である。これらの結果の差異は先述の母集団の遺伝子変異の違いや治療レジメンの違い、さらにはLATの内容やpublication biasなどさまざまな因子が交絡しているものと思われる。

我々の検討の中では病変数の上では同じOPでも、病変臓器によってLATが用いられる頻度に大きな差があった。具体的には脳転移を有する症例では有意にLATが用いられ、また骨転移に対しても有意差はつかなかったがLATが多く用いられていた。一方で肺転移に対しては全身治療が広く用いられていた。この背景には骨転移や脳転移に対してはこれまでも根治目的以外に緩和目的でも積極的にLATが行われてきたため、LATに対する臨床医の閾値が低いことが挙げられる(Macchiarini et al, 1991/Salari et al, 2024)。一方で肺のOPに関してはLATの上乗せによって恩恵が得られるのかという点に加えて、外科手術と放射線のどちらが好ましいのかといったことや適切な介入時期など、不明な点も多い。また肺のOP病変と異時性の多発肺癌とを画像上区別することが困難であることもエビデンスの創出を妨げている可能性がある。今後はこれまで実臨床であまり行われてこなかった肺や縦郭リンパ節に対するLATの有用性についての検討も必要である。また今回少数例のため、臓器ごとにLATの上乗せが予後を改善するかについての検討ができなかったが、今後検討の余地があると思われる。

3) Repeat OPについて

今回repeat OPについて着目し、その発生頻度や予後について検討したところ、45%の症例がrepeat OPとなり、非repeat OP症例と比較すると有意差はつかなかったものの予後はよい傾向を認めた。Repeat OPは悪性度が低く、比較的限局的な進行をする症例の性質を反映している可能性がある。またrepeat OPは局所での増悪が主体であり、裏を返せばその増悪している部分をLATで取り除くことができれば、全身治療による長期の病勢制御が期待できる可能性がある。今回の検討では症例数が限られており、repeat OPの症例の中でもLATを受けた群と受けていない群が混在しているため、純粋なrepeat OPの予後については論ずることはできないものの、その特性からは今後repeat OPに対するLATの有効性の前向きな検証が期待される結果であった。

4) OP症例の遺伝子発現変化について

OPとなった症例の初診時およびOP時の検体からRNA-seqを実施し、遺伝子発現の変化を検討した。結果、細胞外マトリックス関連およびケラチンフィラメント関連やカリウムチャネル複合体関連の遺伝子発現に変化が認められた。特に細胞外マトリ

ックスはがんの転移の促進や増殖・進展に関与することが報告されており(Hebert et al. 2020/Parker et al. 2022/Wang et al. 2024)、OP 症例でこのような転移や増殖・進展に関する遺伝子発現が変化することにより局所で進行しやすい特徴的な性質が形成されている可能性も否定できない。しかしながらこれまでこれらの細胞外マトリックス関連の遺伝子と OM もしくは OP との関連は検討されておらず、その関連は不明である。加えて細胞外マトリックスが OP 症例においてどのような役割を果たしているかもわかっておらず、今後の検討が待たれる。OM に関する遺伝子発現を検討した既報では、SOM 症例において ERBB2, ALK, MLL4, PIK3CB, TOP2A などの遺伝子の発現が非 OM 症例と異なることを報告していたが (Liao et al. 2023) これらの遺伝子の発現の意義については不明であった。これらの遺伝子発現の特徴を明らかにすることで、全身療法単独ではなく、LAT などの治療選択肢を考慮する際のひとつの指標になりうる可能性がある。

5) SCLC における OM について

SCLC においては ICI＋化学療法が使用可能となってから初めて多施設で OM の頻度およびその予後について検討した。増殖度が速い SCLC においても OM が一定数存在することが明らかになったとともに、OM の症例では NLR や LIPI スコアといった近年 SCLC でも ICI の効果予測因子として知られる指標 (Li et al. 2021/Zhao et al. 2023) が非 OM 群と比較して有意に良好であったり、ICI による治療効果が得られにくいと報告がある肝転移 (Tacke F. 2017/Liu et al. 2021/Liu et al. 2023) が有意に少ないなど、OM 群では ICI の奏効が得られやすい特性を有している可能性が示唆された。ICI が奏効しやすい背景を有している症例が OM となるのか、今後 RNA-seq などによる遺伝子発現の検討などによる分子生物学的な特徴について検討の余地があると思われた。

6) 本研究におけるリミテーションについて

本試験には NSCLC および SCLC の検討双方でいくつかのリミテーションがある。NSCLC の検討においては第 1 に、本試験は単施設の後ろ向き研究であり、症例数も限られていることが挙げられる。特に、RNA-seq に供出できた症例はきわめて少数であったため、個々の症例の影響が大きく出ている可能性がある。第 2 に、本研究では LAT を根治目的のみならず、OP をした症例の疼痛制御など緩和目的で行ったものも許容した。そのため、厳密に根治もしくは長期の病勢制御を期待して症例選別を行って LAT 場合にはよりよい成績が得られる可能性もある。最後に、現時点で OM の概念が確立されておらず、本検討で用いた定義についても今後妥当性の検証が必要である。また SCLC に関しては多施設での検討ではあったが、OM の予後を論ずる上では症例数は

決して多いとは言えず、今後症例数を増やして再検証する必要があること、また今回は症例数が少なかったこともあり、OM および非 OM 群の双方に LAT を受けた症例と受けていない症例が混在していた点がリミテーションに挙げられる。LAT を受けた症例の頻度に差はないものの、これが予後に対する交絡因子となっている可能性は否定できない。また現在 SCLC の 2 次治療以降の治療選択の決定にあたって PET-CT を撮影することによる恩恵がほとんどないこともあり、本検討でも 2 次治療開始前に PET-CT を撮像された症例は 6%ときわめて少数であった。これにより微細な転移性病変を有する症例を見逃している可能性もあり、今後病変数に基づいた治療戦略を考慮する上で適切な画像検査の方法についても検討の余地がある。

7) 今後の展望について

我々は今回まず NSCLC における OP の頻度および予後への影響を検討した。既報通り 2 割程度の症例で OP が認められたが、これらの症例に対する LAT は局所制御の改善傾向を示したものの、OS の延長には寄与しなかった。また repeat OP は予後がよい傾向を認めた。少数例ではあるが OP の前後で遺伝子発現の変化について解析を行い、細胞外マトリックス関連などの遺伝子発現の変化を認めた。今後症例数を増やして OP 症例の臨床的および分子生物学的な特性に関するさらなる検討を行う予定である。また SCLC においては ICI と化学療法の併用療法の登場後に、これまで存在しづらいとされていた OM に該当する症例が一定数存在し、これらの症例では ICI が奏効しやすい臨床的な背景を有していて、予後がよい可能性が示唆された。今後これらの SOM/OP 症例を対象とした LAT の併用を行う前向き研究の立案を行う予定である。

総括及び結論

本研究で得られた新知見として、

- NSCLC 症例において、全体の 20%程度の症例が OP となった。
- OP に対する局所治療は局所の PFS や OP 後の OS を改善する可能性があるが、有意な OS の延長にはつながらなかった。
- OP に対する治療後に、全体の 45%の症例が repeat OP となった。Repeat OP は非 repeat OP と比較し予後がよい傾向を認めた。
- OP 症例で診断時と OP 時の遺伝子発現を比較したところ、OP 後に細胞外マトリックスやケラチンフィラメント関連の遺伝子発現の亢進を認めた。
- SCLC において SOM が 2 割程度, OP に該当する症例が 5 割程度存在する可能性がある。
- SCLC において OM に該当する症例は予後がよい傾向があり、OM が予後予測因子となりうること。

新知見の意義として、本研究では real world において NSCLC では既報と同様に 20%程度の症例で OP が認められること、また病変数のみで OP を定義し LAT を施行しても全身治療を受けた症例と比較し予後の延長は認められず、今後は LAT を行う上で病変数以外の要素も含めて症例選択を行う必要があることを示した点が挙げられる。また我々の知る限り NSCLC において OP 時の遺伝子発現の特徴を検討した研究はなく、今後さらに症例数を増やして、遺伝子発現の変化に関する知見を増やすことで、OP の予後を層別化できるような患者選択の指標を考案する必要がある。

またこれまで OM が存在しづらいとされていた SCLC においても SOM および OP に該当する症例が一定数おり、これらの症例では予後がよい可能性が示された。本研究の結果ももとに、近年高まりつつある ES-SCLC への LAT の追加の可能性についても検討が待たれる。

謝辞

本研究の機会を与えていただいた、北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室今野哲教授に深謝致します。ならびに、適切な助言と直接の御指導を賜りました北海道大学病院地域医療連携福祉センター榊原純教授に感謝の意を表します。また日々の研究に関する手続きをしていただいた青山飛鳥秘書に感謝の意を表します。北海道大学病院医療・ヘルスサイエンス研究開発機構先端診断技術開発センター四宮義貴先生、畑中佳奈子先生および畑中豊先生にはRNA シークエンシングに関してご指導いただきました。この場を借りて感謝の意を表します。そして本研究を理解し、協力して頂いた患者の皆様に心から感謝します。

利益相反

開示すべき利益相反状態はありません。

引用文献

Baker S, Mou B, Jiang W, Liu M, Bergman AM, Schellenberg D, Alexander AS, Carolan H, Atrchian S, Berrang T, et al (2022) Validation of the Prognostic Utility of ESTRO/EORTC Oligometastatic Disease Classification: A Secondary Analysis From the Population-Based Phase II SABR-5 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 114. 849-855.

Brahmer JR, Lee JS, Ciuleanu TE, Bernabe Caro R, Nishio M, Urban L, Audigier-Valette C, Lupinacci L, Sangha R, Pluzanski A, et al (2023) Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. J Clin Oncol 40, 1200-1212

Brown LJ, Ahn J, Gao B, Gee H, Nagrial A, Pires da Silva I, Hau E. Radiotherapy Improves Survival in NSCLC After Oligoprogression on Immunotherapy: A Cohort Study. JTO Clin Res Rep 5, 100695.

Cancer Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (Vital Statistics of Japan, Ministry of Health, Labour and Welfare)

Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, Tanaka F, Taube JM, Cornelissen R, Havel L, Karaseva N, et al (2024) Nivolumab in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med 390, 1756-1769

De B, Farooqi AS, Mitchell KG, Ludmir EB, Lewis J, Rinsurongkawong W, Rinsurongkawong V, Lee JJ, Swisher SG, Gibbons DL, et al (2023) Benchmarking Outcomes for Molecularly Characterized Synchronous Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Reveals EGFR Mutations to Be Associated With Longer Overall Survival. JCO Precis Oncol. 7, e2200540.

Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, de Braud F, Solomon BJ, Shao-Weng Tan D, Alonso G, Wolf J, Park K, et al (2023) Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol 41, 385-394

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, et al (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 45, 228-247

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A and Bray F (2021) Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer, Epup ahead of print.

Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH (1999) Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 230. 309-318.

Friedes C, Yegya-Raman N, Zhang S, Iocolano M, Cohen RB, Aggarwal C, Thompson JC, Marmarelis ME, Levin WP, Cengel KA, et al (2024) Patterns of Failure in Metastatic NSCLC Treated With First Line Pembrolizumab and Use of Local Therapy in Patients With Oligoprogression. Clin Lung Cancer 25, 50-60

Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, Hochmair MJ, Powell SF, Bischoff HG, Peled

N, et al (2023) Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. J Clin Oncol 41, 1992-1997

Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, Dingemans AC, Fournier B, Hurkmans C, Lecouvet FE, et al (2020) 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 21, e18-28

Hebert JD, Myers SA, Naba A, Abbruzzese G, Lamar JM, Carr SA, Hynes RO (2020) Proteomic Profiling of the ECM of Xenograft Breast Cancer Metastases in Different Organs Reveals Distinct Metastatic Niches. Cancer Res 80. 1475-1485.

Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, et al (2018) First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. 379. 2220-2229.

Ieringer P, Hu C, Gomez DR, Timmerman RD, Simone II CB, Robinson CG, Gerber DE, Waqar SN, Donington J, Swisher S, et al (2024) NRG-LU002: Randomized phase II/III trial of maintenance systemic therapy versus local consolidative therapy (LCT) plus maintenance systemic therapy for limited metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 42, supplement

Kagawa Y, Furuta H, Uemura T, Watanabe N, Shimizu J, Horio Y, Kuroda H, Inaba Y, Kodaira T, Masago K, et al (2020) Efficacy of local therapy for oligoprogressive disease after programmed cell death 1 blockade in advanced non-small cell lung cancer. Cancer Sci 111, 4442-4452.

Kang H, Do W, Ahn YC, Chie EK, Rim CH; On behalf of, Korean Oligometastasis Working Group (K-OWG) (2024) A new proposal of simplified classification of non-small cell lung cancer oligometastases for easy applicability through systematic literature analysis and meta-analysis validation. Eur J Cancer 212, 115043.

Li XY, Zhu XR, Zhang CC, Yu W, Zhang B, Shen TL, Zhang HY, Fu XL (2020) Analysis of Progression Patterns and Failure Sites of Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations Receiving First-line Treatment of Tyrosine Kinase Inhibitors. Clin Lung Cancer 21, 534-544

Li L, Pi C, Yan X, Lu J, Yang X, Wang C, Li X, Zhang S, Zhang Z, Sun Y, et al (2021) Prognostic Value of the Pretreatment Lung Immune Prognostic Index in Advanced Small Cell Lung Cancer Patients Treated With First-Line PD-1/PD-L1 Inhibitors Plus Chemotherapy. Front Oncol 11. 697865.

Liao R, Chen K, Li J, He H, Yi G, Huang M, Chen R, Shen L, Zhang X, Xu Z, et al (2023) Genomic Characteristics and the Potential Clinical Implications in Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Res Treat 55, 814-831

Liao R, Yi G, Shen L, Xiao X, Zeng C, Liu L, Tang H, Huang S, Zhang X, Xu Z, et al (2025) Characterization of the genomic landscape in liver oligometastatic NSCLC. BMC Cancer 25. 93

Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, Méndez Romero A, Nevens D, Palma D, Park C, et al (2020) Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO

consensus document. Radiother Oncol. 148. 157-166.

Liu L, Liu T, Wang X, Wang J, Wang J, Yuan M, Yang Y, Zhang Y, Wang H, Hu P, et al (2023) Patterns of treatment failure for PD-(L)1 refractory extensive-stage small cell lung cancer in continued PD-(L)1 treatment. Transl Oncol 33. 101687.

Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, Garassino MC, De Castro Carpeno J, Califano R, Nishio M, et al (2021) Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). J Clin Oncol 39. 619-630.

Macchiarini P, Buonaguidi R, Hardin M, Mussi A, Angeletti CA (1991) Results and prognostic factors of surgery in the management of non-small cell lung cancer with solitary brain metastasis. Cancer 68, 300-304.

Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I,, et al (2010) Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 362, 2380-2388

Melosky B, Juergens RA, Banerji S, Sacher A, Wheatley-Price P, Snow S, Tsao MS, Leighl NB, Martins I, Cheema P, et al (2025) The continually evolving landscape of novel therapies in oncogene-driven advanced non-small-cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol 17, online ahead of print

Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA (2008) Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc 83, 584-594

Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, et al (2017) Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 376, 629-640

Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC (2018) Using immunotherapy to boost the abscopal effect. Nat Rev Cancer 18, 313-322

Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, Rodríguez-Cid J, Tafreshi A, Cheng Y, Lee KH, et al (2023) Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. J Clin Oncol 41, 1999-2006

Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, Lambert B, Delrue L, Bultijnck R, Claeys T, et al (2018) Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol 36. 446-453

Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, et al (2019) Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. Lancet 393. 2051-2058.

Parker AL, Bowman E, Zingone A, Ryan BM, Cooper WA, Kohonen-Corish M, Harris CC, Cox TR (2022) Extracellular matrix profiles determine risk and prognosis of the squamous cell carcinoma subtype of non-small cell lung carcinoma. Genome Med 14. 126.

Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüroğlu M, Ji JH, et al (2018) Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 394. 1929-1939.

Peters S, Cho BC, Luft AV, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Trukhin D, Kim SW, Ursol GM, Hussein M, et al (2024) Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial. J Thorac Oncol 20. 76-93.

Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, Rowe SP, Ross AE, Gorin MA, Deville C, et al (2020) Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 6. 650-659.

Pitroda SP, Khodarev NN, Huang L, Uppal A, Wightman SC, Ganai S, Joseph N, Pitt J, Brown M, Forde M, et al (2018) Integrated molecular subtyping defines a curable oligometastatic state in colorectal liver metastasis. Nat Commun 9. 1793.

Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, Giannone V, D'Amelio AM Jr, Zhang P, Mookerjee B, et al (2017) Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 18. 1307-1316.

Reck M, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemer F, de Castro G Jr, Havel L, Bernabé Caro R, Losonczy G, et al (2024) Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study. Lung Cancer. 196. 107924.

Rheinheimer S, Heussel CP, Mayer P, Gaissmaier L, Bozorgmehr F, Winter H, Herth FJ, Muley T, Liersch S, Bischoff H, et al (2020) Oligoprogressive Non-Small-Cell Lung Cancer under Treatment with PD-(L)1 Inhibitors. Cancers (Basel) 12, 1046.

Rim CH, Cho WK, Park S, Yoon WS, Yang DS (2023) Role of local ablative treatment in oligometastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Int J Surg 109, 1006-1014.

Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J (2021) Small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers 7, 3.

Salari K, Lee JS, Ye H, Seymour ZA, Lee KC, Chinnaiyan P, Grills IS (2024) Long-term survival in patients with brain-only metastatic non-small cell lung cancer undergoing upfront intracranial stereotactic radiosurgery and definitive treatment to the thoracic primary site. Radiother Oncol 196, 110262.

Schuler A, Huser J, Schmid S, Schär S, Scherz A, Gautschi O, Mauti L, von Briel T, Waibel C, Wannesson L, et al (2024) Patterns of progression on first line osimertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A Swiss cohort study. Lung Cancer. 187, 107427.

Sekino Y, Hishida T, Yoshioka H, Wakabayashi M, Mitome N, Shiono S, Kenmotsu H, Nosaki K, Aokage K, Horinouchi H, et al (2024) Protocol summary of a randomized phase III study: comparing systemic therapy

with and without debulking surgery (primary tumour resection) for clinical stage IVA (cT1-2bN0-1M1a) non-small cell lung cancer with radiologically undetermined pleural dissemination JCOG2103 (DEBULK-LUNG). Jpn J Clin Oncol 143, online ahead of print.

Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Mazieres J, Kim DW, Mok T, Polli A, et al (2020) First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 383, 2018-2029.

Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, et al (2014) Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 371, 1963-1971.

Schabath MB, Nguyen A, Wilson P, Sommerer KR, Thompson ZJ, Chiappori AA (2014) Temporal trends from 1986 to 2008 in overall survival of small cell lung cancer patients. Lung Cancer 86.14-21.

Shirasawa M, Fukui T, Kusuhara S, Harada S, Nishinarita N, Hiyoshi Y, Ishihara M, Kasajima M, Igawa S, Yokoba M, et al (2019) Prognostic differences between oligometastatic and polymetastatic extensive disease-small cell lung cancer. PloS one 14. e0214599.

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021 (2021) CA Cancer J Clin 71. 7-33.

Slotman BJ, Faivre-Finn C, van Tinteren H, Keijser A, Praag J, Knegjens J, Hatton M, van Dam I, van der Leest A, Reymen B, et al (2017) Which patients with ES-SCLC are most likely to benefit from more aggressive radiotherapy: A secondary analysis of the Phase III CREST trial. Lung Cancer 108. 150-153.

Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, Keijser A, Faivre-Finn C, Senan S (2015) Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet 385. 36-42.

Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Chen KN, Dooms C, Majem M, et al (2024) Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 404, 1240-1252.

Supiot S, Vaugier L, Pasquier D, Buthaud X, Magné N, Peiffert D, Sargos P, Crehange G, Pommier P, Loos G, et al (2021) OLIGOPELVIS GETUG P07, a Multicenter Phase II Trial of Combined High-dose Salvage Radiotherapy and Hormone Therapy in Oligorecurrent Pelvic Node Relapses in Prostate Cancer. Eur Urol 80. 405-414.

Tacke F (2017) Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. J Hepatol 66. 1300-1312.

Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M (2007) Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. J Clin Oncol 25. 4575-4580.

Tsai CJ, Yang JT, Shaverdian N, Patel J, Shepherd AF, Eng J, Guttmann D, Yeh R, Gelblum DY, Namakydoust A, et al (2024) Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (Consolidative Use of Radiotherapy to Block [CURB] oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet 403. 171-182.

Wang H, Sun H, Huang J, Zhang Z, Cai G, Wang C, Xiao K, Xiong X, Zhang J, Liu P, et al (2024) Therapeutic targeting ERRγ suppresses metastasis via extracellular matrix remodeling in small cell lung cancer. EMBO Mol Med 16. 2043-2059.

Weichselbaum RR, Hellman S (2011) Oligometastases revisited. Nat Rev Clin Oncol 8. 378-382.

Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, Ahmadsei M, Christ SM, van Timmeren JE, Kroeze SGC, Mayinger M, Guckenberger M, Andratschke (2022) Evaluation of the prognostic value of the ESTRO EORTC classification of oligometastatic disease in patients treated with stereotactic body radiotherapy: A retrospective single center study. Radiother Oncol 168. 256-264.

Xu LM, Cheng C, Kang M, Luo J, Gong LL, Pang QS, Wang J, Yuan ZY, Zhao LJ, Wang P (2017) Thoracic radiotherapy (TRT) improved survival in both oligo- and polymetastatic extensive stage small cell lung cancer. Sci Rep 7. 9255.

Xuzhang W, Huang H, Yu Y, Shen L, Li Z, Lu S (2023) Treatment strategies based on different oligoprogressive patterns after immunotherapy failure in metastatic NSCLC. Ther Adv Med Oncol 15, 17588359231156387.

Zhao J, He Y, Yang X, Tian P, Zeng L, Huang K, Zhao J, Zhou J, Zhu Y, Wang Q, et al (2023) Assessing treatment outcomes of chemoimmunotherapy in extensive-stage small cell lung cancer: an integrated clinical and radiomics approach. J Immunother Cancer 11. e007492.

Zheng Z, Yuan X, Zhou Y, Chu L, Yang X, Ni J, Chu Q, Chu X, Liu Y, Zhu Z (2023) The efficacy of thoracic radiotherapy in extensive stage small cell lung cancer with baseline brain metastases: a multi-institutional retrospective cohort study. Ann Transl Med 11. 60.